

Дискуссионные возможности биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом печени

К.А. Иконникова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2129-8542>, karolin.ikonnikova@yandex.ru

Н.Н. Ерощенко¹, <https://orcid.org/0000-0001-8677-1946>, eroshchenko_n_n@staff.sechenov.ru

В.Н. Дроздов¹, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, drozdov_v_n@staff.sechenov.ru

Е.В. Ших¹, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, shikh_e_v@staff.sechenov.ru

С.Ю. Сереброва^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetasurebrova@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Диагностика алкогольного поражения печени ограничена отсутствием инструмента достоверного выявления связи настоящего ухудшения состояния пациента с употреблением алкоголя или с другими причинами.

Цель – провести сравнительную оценку клинико-диагностической значимости биохимических показателей функции печени и их расчетных производных в качестве биомаркеров алкоголя у пациентов с алкогольным циррозом печени.

Материал и методы. В обсервационное исследование включены 112 совершеннолетних мужчин с алкогольным циррозом печени. У пациентов оценивались тяжесть цирроза печени по шкале Чайлд – Пью, уровень фосфатидилэтанола и биохимических показателей функции печени. Проанализирована связь употребления алкоголя с изменением показателей функции печени с определением их чувствительности и специфичности.

Результаты. У пациентов с циррозом печени класса В по Чайлд – Пью, употреблявших алкоголь, отмечались более высокие уровни альбумина, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и более низкие значения креатинина, прямого и общего билирубина, мочевины и АЧТВ по сравнению с пациентами, не употребляющими алкоголь ($p < 0,05$). У пациентов, употребляющих алкоголь, с циррозом печени класса С – более высокий уровень АЛТ по сравнению с воздерживающимися ($p < 0,05$). Оказались статистически значимыми отношения между фактом употребления по фосфатидилэтанола и отношением ГГТ пациентов к ГГТ_{норм.}² а также между отношением ГГТ к щелочной фосфатазе и степенью повышения ГГТ. Для оценки факта употребления алкоголя наибольшей чувствительностью обладает ГГТ > 65 МЕ/л (75,5%), наибольшей специфичностью – показатель отношения ГГТ пациента к нормальному значению ГГТ > 2 (82,9%).

Вывод. По сравнению с известными 100%-й чувствительностью и более чем 92%-й специфичностью фосфатидилэтанола как маркера алкоголя среди показателей функции печени и их производных наибольшей чувствительностью/специфичностью обладают ГГТ > 65 МЕ/л (соответственно 75,5 и 65%) и ГГТ_{норм.} > 2 (соответственно 37,7 и 82,9%), что позволяет использовать совокупность данных параметров как показатель употребления алкоголя в рутинной практике.

Ключевые слова: алкогольный цирроз печени, фосфатидилэтанол, биомаркеры алкоголя, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза

Для цитирования: Иконникова К.А., Ерощенко Н.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю. Дискуссионные возможности биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом печени. *Медицинский совет.* 2022;16(7):76–83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-76-83>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Debating capabilities of biochemical markers of liver function in patients with alcoholic liver cirrhosis

Karolina A. Ikonnikova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-2129-8542>, karolin.ikonnikova@yandex.ru

Nikolay N. Eroshchenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-8677-1946>, eroshchenko_n_n@staff.sechenov.ru

Vladimir N. Drozdov¹, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, drozdov_v_n@staff.sechenov.ru

Evgenia V. Shikh¹, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetasurebrova@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

Abstract

Introduction. The diagnosis of alcohol-related liver disease is limited by the lack of a tool to reliably identify whether the present deterioration in the patient's condition is due to alcohol consumption or other causes.

Purpose. to conduct a comparative assessment of the clinical and diagnostic significance of liver function biochemical indicators (AST, ALT, GGT, ALP) and their calculated derivatives (AST/ALT, GGT/ALP, GGT/GGTn, ALP/ALPn) as markers of alcohol consumption in patients with alcoholic liver cirrhosis.

Material and methods. The observational study included 112 men over 18 years of age with alcohol-related liver cirrhosis. The patients were assessed the severity of liver cirrhosis according to the Child-Pugh scale, performed general and biochemical blood tests, coagulation test, assessment of the fact of alcohol consumption by the level of phosphatidylethanol. An analysis was made of the relationship between alcohol consumption and changes in laboratory parameters of liver function, with the determination of their sensitivity and specificity.

Results. Patients with Child-Pugh B cirrhosis who consumed alcohol on phosphatidylethanol had higher levels of plasma albumin, GGT, and lower values of creatinine, direct and total bilirubin, urea, and aPTT compared with patients who did not drink alcohol ($p < 0.05$). Alcohol-drinking patients with class C cirrhosis have higher ALT levels compared with abstinent patients with the same severity of cirrhosis ($p < 0.05$). The relationship between the fact of alcohol consumption, determined by the level of phosphatidylethanol, and the ratio of GGT of patients to the normal GGT value, as well as between the ratio of GGT to alkaline phosphatase and the degree of increase in GGT, turned out to be statistically significant. To assess the fact of alcohol consumption, the level of serum GGT > 65 IU/L (75.5%) has the highest sensitivity, the highest specificity is the ratio of the patient's GGT to the normal value of GGT > 2 (82.9%).

Conclusion. Compared with the known 100% sensitivity and $> 92\%$ specificity of Peth as a alcohol biomarker, among the biochemical indicators of liver function and their calculated derivatives, GGT > 65 IU/L have the greatest sensitivity or specificity (respectively, 75.5% and 65%) and GGTnorm. > 2 (37.7% and 82.9%, respectively), which makes it possible to use the totality of these parameters as an indicator of the continued impact on the patient of the main etiological factor of alcohol-related liver cirrhosis in the routine practice of most medical organizations of the Russian Federation.

Keywords: alcohol-associated liver cirrhosis, phosphatidylethanol, alcohol biomarkers, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase

For citation: Ikonnikova K.A., Eroshchenko N.N., Drozdov V.N., Shikh E.V., Serebrova S.Yu. Debating capabilities of biochemical markers of liver function in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-76-83>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Употребление алкоголя занимает 7-е место среди факторов риска смертности и лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от последствий употребления алкоголя ежегодно погибает порядка 3 млн чел.¹ По данным недавнего исследования Н. Rumgay et al. (2021), в 2020 г. во всем мире 741 300 (4,1%) новых случаев рака были связаны с употреблением алкоголя. Среди злокачественных новообразований, связанных с алкоголем, наиболее часто встречался рак пищевода, печени и молочной железы. При этом наибольшее бремя связанных с алкоголем раковых заболеваний наблюдалось при чрезмерном (> 60 г этанола в день) употреблении алкоголя – 46,7% [2]. Известно, что алкоголь является одним из этиологических факторов цирроза печени [3, 4]. Существует корреляция между риском развития цирроза и характером употребления алкоголя [5]. Так, риск развития цирроза печени выше у людей, которые употребляют > 30 г этанола в сутки, чем у тех, кто употребляет < 30 г (2,2 и 0,08% соответственно). Самый высокий риск развития цирроза печени наблюдается у людей, употребляющих более 120 г этанола в сутки (около 13,5%) [6].

В настоящее время диагностика алкогольного поражения ограничена отсутствием инструмента, позволяющего достоверно выявить, связано ли настоящее ухудшение в состоянии пациента с употреблением алкоголя или

другими причинами. Таким инструментом могут стать методы выявления факта и характера употребления алкоголя у пациента.

Непосредственное определение уровня этанола в крови, выдыхаемом воздухе или моче является высокоспецифичным и недорогим методом, но выведение этанола из крови происходит со скоростью, эквивалентной выведению 1 стандартной дозы (10 г этанола) в час. Таким образом, чувствительность этих тестов ограничена временем, прошедшим после прекращения употребления алкоголя, и они не позволяют судить о характере употребления [7, 8].

Применение опросного метода с помощью таких тестов, как AUDIT, CAGE, ограничено, с одной стороны, временем, отведенным на прием пациента, с другой – откровенностью интервьюеров [9–11]. Некоторые пациенты могут преуменьшать количество выпитого: по данным исследования А.И. Павлова, только 26% из 136 пациентов при первом общении с врачом сообщили о злоупотреблении [12].

Лабораторные показатели чрезмерного употребления алкоголя включают маркеры поражения печени, такие как трансаминазы: аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), а также средний объем эритроцитов (MCV) и углеводдефицитный трансферрин (УДТ) [13]. Их содержание может изменяться не только из-за употребления алкоголя, но и вследствие других причин. Так, на уровень АЛТ и ГГТ может влиять возраст пациента: у пожилых могут уменьшаться значения АЛТ и увеличиваться ГГТ; мужчины

¹ World Health Organization. *Global status report on alcohol and health 2018*. 472 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf>.

имеют более высокий уровень ГТТ по сравнению с женщинами; уровень традиционных маркеров может изменяться при повреждениях печени лекарственного или вирусного происхождения. В связи с этим они обладают невысокой специфичностью для выявления факта и характера употребления алкоголя [14–17].

В современной практике все большее распространение находит определение прямых маркеров алкоголя, к которым относят этилглюкуронид (ЭГ), этилсульфат (ЭС), этиловые эфиры жирных кислот (ЭЭЖК) и фосфатидилэтанол (ФЭ). Обнаружение указанных соединений не свидетельствует о токсическом действии этанола на органы, что позволяет использовать их в качестве маркеров употребления алкоголя вне зависимости от тяжести поражения печени [16].

Наиболее часто в последние годы обсуждаются возможности и перспективы определения в крови ФЭ. Он образуется при участии фермента фосфолипазы D в клеточных мембранах только в присутствии этанола. Продукция ФЭ начинается при употреблении этанола и заканчивается в течение 8 ч после его прекращения. При злоупотреблении алкоголем ФЭ может обнаруживаться в крови до 2–3 нед. Для предупреждения ложноположительных результатов в настоящее время показателем неслучайного (например, при использовании ополаскивателей для рта) употребления алкоголя принято пороговое значение в 20 нг/мл [18].

Цель работы – провести сравнительную оценку клинико-диагностической значимости биохимических показателей функции печени (АЛТ, АСТ, ГТТ, щелочная фосфатаза (ЩФ)) и их расчетных производных (АСТ/АЛТ, ГТТ/ЩФ, ГТТ/ГТТ_{норм.}, ЩФ/ЩФ_{норм.}) в качестве маркеров продолжающегося употребления алкоголя у пациентов с алкогольным циррозом печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено обсервационное исследование. Критериями включения были мужской пол, возраст старше 18 лет, наличие алкогольного цирроза печени в анамнезе, диагноз верифицировался согласно клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени [3]. Критерии невключения в исследование: наличие признаков желудочно-кишечного кровотечения, наличие признаков асцита-перитонита, цирроз печени вирусной этиологии.

В исследование были включены больные, поступившие в многопрофильный стационар в Москве. В первый день госпитализации пациенты проходили клинико-диагностическое обследование. Производились оценка тяжести цирроза печени по шкале Чайлд – Пью, общий и биохимический анализы крови, коагулограмма. Перед включением участники исследования подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Биохимический анализ крови проводился на биохимическом анализаторе VITROS 5.1FS, коагулограмма изу-

чалась на автоматическом анализаторе для исследования гемостаза Thrombolyzer XRM.

Для определения факта употребления алкоголя проводился количественный анализ ФЭ (ФЭ 16–0 : 18–1) методом ВЭЖХ-МС/МС (высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с тандемной масс-спектрометрией). Обработка результатов анализа образцов была проведена с использованием программного обеспечения Analyst 1.6.1 и MultiQuant 3.0 (Sciex, Канада). Факт употребления алкоголя оценивался по значению ФЭ > 20 нг/мл.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы MedCalc 18.11 для Windows XP и Vista. Объем выборки определяли на основании средних значений и среднеквадратичного отклонения уровня ГТТ в группах больных, употреблявших или не употреблявших алкоголь перед госпитализацией (ошибка 1-го типа альфа = 0,05, ошибка 2-го типа бета = 0,2), минимальное количество больных в группах сравнения – 17 чел. Для определения нормальности распределения в группах использовали критерий Колмогорова – Смирнова, если $p < 0,05$, то гипотеза нормальности распределения отвергалась. В случае нормального распределения значения представлялись в виде средней (M) и среднего квадратичного отклонения (s) и (или) ошибки средней (m). Для оценки изучаемых лабораторных параметров использовался 95%-й доверительный интервал. При сравнении разницы данных в группах использовали критерий Стьюдента. Разность распределения качественных признаков оценивали по значению χ^2 . Взаимосвязь между параметрами оценивали по результатам ROC-анализа, значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета), выписка из протокола №01-20 от 22.01.2020 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследуемую группу включено 112 мужчин с диагнозом «цирроз печени алкогольной этиологии». Средний возраст пациентов 50,5 года. Тяжесть цирроза печени по шкале Чайлд – Пью соответствовала классу В у 59 чел. (52,68%) и классу С у 53 чел. (47,32%). Основной причиной госпитализации являлся транзиторный асцит (46%). В контрольную группу вошли 25 здоровых добровольцев мужского пола (средний возраст 52,2 года) с нормальными показателями биохимического анализа крови, коагулограммы, не употребляющие алкоголь в течение последних 3 мес. по контролю ФЭ. Клиническая характеристика пациентов приведена в *табл. 1*.

В зависимости от результата количественного анализа на ФЭ и тяжести цирроза печени пациенты были разделены на группы: с уровнями ФЭ < 20 нг/мл (n = 56) и ФЭ > 20 нг/мл (n = 56). Внутри каждой из групп пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от тяжести цирроза печени. Результаты приведены в *табл. 2*.

У пациентов с циррозом печени класса В по Чайлд – Пью, которые употребляли алкоголь (установлено на основании исследования ФЭ), отмечались более высокие значения альбумина по сравнению с пациентами, не употреблявшими алкоголь, с той же тяжестью цирроза печени, эта разница была статистически значима. Также у этих пациентов наблюдался статистически достоверно более низкий уровень креатинина, общего и прямого билирубина по сравнению с пациентами, не употребляющими алкоголь, и статистически значимо более высокий уровень ГГТ. Наибольшая разница была в показателях ГГТ. Уровень УДТ был статистически значимо выше у пациентов со значением ФЭ > 20 нг/л у пациентов с тяжестью цирроза печени класса как В, так и С по Чайлд – Пью. Таким образом, несмотря на одинаковую тяжесть цирроза печени, определяемую по Чайлд – Пью, у пациентов, принимавших алкоголь, признаки нарушения функции печени были менее выраженными, чем у пациентов, не принимавших алкоголь (подтверждено результатами анализа на ФЭ). У пациентов, употребляющих алкоголь по результатам теста на ФЭ, с циррозом печени класса С был более высокий уровень АЛТ по сравнению с воздерживающимися пациентами с той же тяжестью цирроза ($42,4 \pm 20,6$ и $30,6 \pm 18,9$ соответственно, $p < 0,05$).

Был проведен ROC-анализ для выявления связи между употреблением алкоголя и изменением уровня фермен-

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 112)

● **Table 1.** Clinical characteristics of patients in the study (n = 112)

Характеристика	Количество участников исследования	
	n	%
Возраст:		
• < 30;	5	4,46
• 31–50;	54	48,22
• 51–70;	48	42,86
• ≥ 71	5	4,46
Тяжесть цирроза по шкале Чайлд – Пью:		
• класс В;	59	52,68
• класс С	53	47,32
Варикозное расширение вен пищевода		
• 0-я ст.;	86	76,79
• I ст.;	15	13,39
• II ст.	11	9,82
Асцит:		
• нет;	28	25
• транзиторный;	46	41,07
• рефрактерный	38	33,93
Печеночная энцефалопатия		
• < 30;	10	8,93
• 31–45;	30	26,78
• 46–55;	9	8,04
• 56–80;	53	47,32
• 81–120	10	8,93

● **Таблица 2.** Результаты лабораторных методов исследования

● **Table 2.** Result of laboratory-based methods

Показатель	Кон-трольная группа (n = 25)	Пациенты со значением ФЭ < 20 нг/мл				Пациенты со значением ФЭ > 20 нг/мл			
		Класс цирроза В по Чайлд – Пью (n = 26)		Класс цирроза С по Чайлд – Пью (n = 30)		Класс цирроза В по Чайлд – Пью (n = 38)		Класс цирроза С по Чайлд – Пью (n = 18)	
		M ± s	95% ДИ	M ± s	95% ДИ	M ± s	95% ДИ	M ± s	95% ДИ
Альбумин, г/л	42 ± 0,5	27,4 ± 5,9	25,0–29,8	24,6 ± 5,1	22,7–26,5	32,5 ± 4,8*	30,9–34,1	27,3 ± 3,9	25,4–29,2
Амилаза, МЕ/л	40 ± 19,3	60,1 ± 31,7	47,3–72,9	46,9 ± 27,3	36,7–57,1	56,6 ± 34,9	45,1–68,1	38,5 ± 18,2	29,5–47,6
УДТ, %	0	0,41 ± 0,18	0,34–0,48	0,37 ± 0,12	0,32–0,41	0,72 ± 0,37*	0,59–0,84	0,57 ± 0,382	0,38–0,76
Креатинин, мкмоль/л	63 ± 0,5	168,3 ± 127,4	116,8–219,8	114,6 ± 58,2	92,9–136,3	103,6 ± 30,7*	93,5–113,7	121,7 ± 49,5	97,1–146,3
Прямой билирубин, мкмоль/л	3 ± 1,5	80,0 ± 110,9	35,2–110,9	68,3 ± 84,9	36,6–100,0	31,9 ± 37,3*	19,6–44,2	47,7 ± 26,6	34,5–60,9
Общий билирубин, мкмоль/л	19 ± 1,23	104,1 ± 164,3	37,7–170,5	116,6 ± 105,9	77,1–156,1	47,1 ± 57,1*	28,3–65,9	73,1 ± 37,8	54,3–91,9
Мочевина, ммоль/л	5 ± 3,1	9,2 ± 6,0	6,8–11,6	7,9 ± 6,1	5,62–10,2	5,7 ± 5,7*	3,8–7,6	8,3 ± 4,4	6,11–10,5
АЛТ, ЕД/л	17 ± 4,3	152,6 ± 332,5	18,3–286,9	30,6 ± 18,9	23,5–37,7	46,6 ± 31,2	36,3–56,9	42,4 ± 20,6**	32,2–52,6
АСТ, ЕД/л	4 ± 1,75	159,7 ± 245,6	60,5–258,9	85,2 ± 58,2	63,5–106,9	90,9 ± 54,6	73,0–108,9	122,4 ± 66,6	86,3–152,5
АЧТВ, сек	30 ± 0,3	48,4 ± 11,1	43,9–52,9	44,9 ± 7,9	42,0–47,9	34,7 ± 5,8*	32,8–36,6	45,1 ± 15,9	37,2–53,0
ГГТ, ЕД/л	61 ± 12,98	126,5 ± 131,6	73,4–131,6	225,8 ± 445,2	59,6–392,0	338,4 ± 435,1*	195,4–481,4	208,3 ± 311,8	53,3–363,4
МНО	1 ± 0,2	1,66 ± 0,79	1,34–1,98	1,92 ± 0,48	1,74–2,1	1,44 ± 0,31	1,34–1,54	2,45 ± 1,5	1,7–3,2
Протромбин по Квику, %	85 ± 10,0	64,6 ± 21,2	65,04–73,2	50,3 ± 15,3	44,6–56,01	73,2 ± 16,8	67,7–78,7	47,1 ± 26,1	34,1–60,1
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	199 ± 45,6	259,0 ± 209,7	174,3–343,7	293,4 ± 194,3	220,9–366,0	277,7 ± 203,8	210,7–344,7	361,2 ± 167,3	278,0–444,4

* Достоверность разницы между больными циррозом печени класса В по Чайлд – Пью с отрицательными и положительным тестом на употребление алкоголя по критерию Стьюдента; $p < 0,05$.

** Достоверность разницы между больными циррозом печени класса С по Чайлд – Пью с отрицательными и положительным тестом на употребление алкоголя по критерию Стьюдента; $p < 0,05$.

● **Таблица 3.** ROC-анализ связи между употреблением алкоголя и изменением уровня ферментов печени

● **Table 3.** ROC-analysis of the relationship between alcohol consumption and changes in the liver enzymes level

Переменная	AUC	95% ДИ	P
АЛТ	0,558	0,439–0,672	0,375
АСТ	0,505	0,395–0,614	0,941
АСТ/АЛТ	0,603	0,492–0,706	0,119
ГГТ	0,679	0,569–0,778	0,004
ГГТ/ГГТ _{норм.}	0,682	0,571–0,780	0,004
ЩФ	0,505	0,391–0,619	0,942
ЩФ/ЩФ _{норм.}	0,506	0,392–0,620	0,930
ГГТ/ЩФ	0,670	0,555–0,772	0,006
ГГТ/ГГТ _{норм.} ЩФ/ЩФ _{норм.}	0,744	0,610–0,851	0,0003

Примечание. P – достоверность корреляции.

тов печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ). Данные ROC-анализа приведены в *табл. 3*.

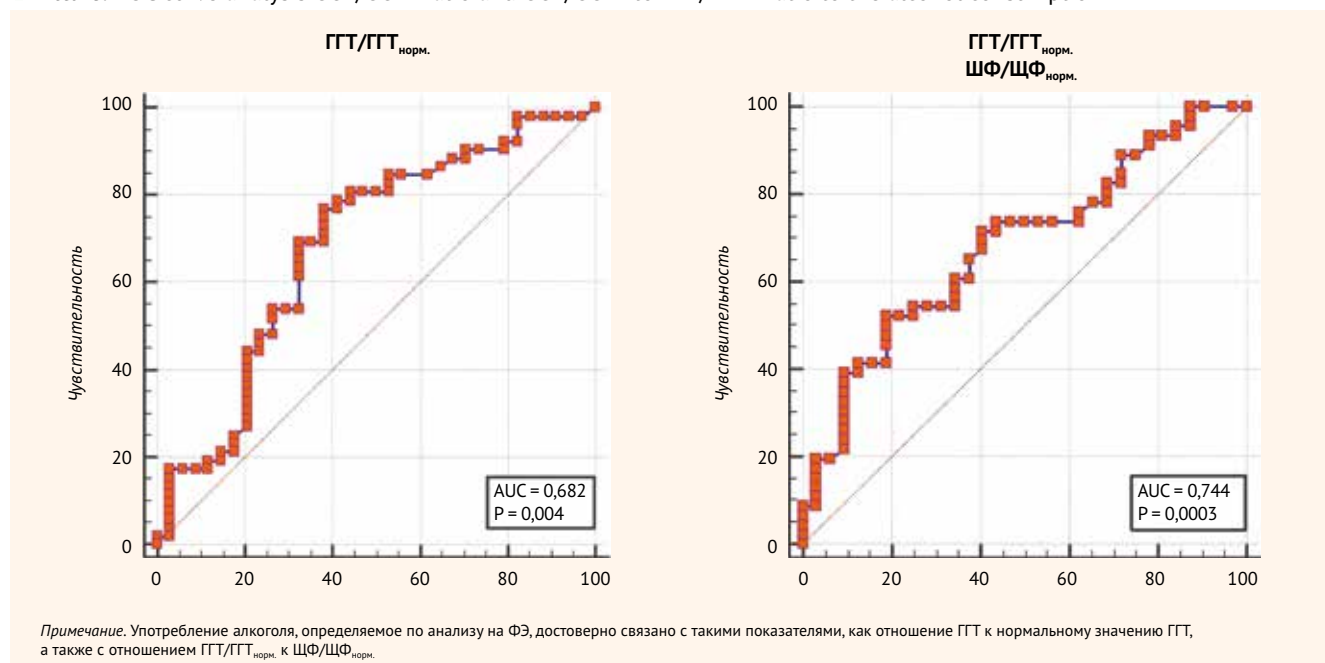
Были статистически значимы отношения между фактом употребления алкоголя, установленным на основании уровня ФЭ, и отношением активности ГГТ к его нормальному значению, а также между отношением ГГТ/ЩФ и степенью повышения ГГТ (отношение ГГТ к нормальному значению ГГТ). За нормальные значения уровня активности печеночных ферментов были приняты верхние границы референсных значений. Статистически значимые кривые AUC/ROC приведены на *рис.*

На основании проведенного анализа ROC-зависимости мы рассчитали чувствительность и специфичность данных показателей для диагностики поражения печени, связанного с приемом алкоголя (*табл. 4*).

Наибольшей чувствительностью обладает показатель ГГТ > 65 МЕ/л (75,5%), специфичностью – отношение ГГТ пациента к нормальному значению ГГТ > 2 (82,9%). Таким образом, наибольшую диагностическую ценность имеют показатели ГГТ > 65 МЕ/л и ГГТ/ГГТ_{норм.} > 2.

● **Рисунок.** ROC-зависимость отношения ГГТ/ГГТ_{норм.} и отношения ГГТ/ГГТ_{норм.} к ЩФ/ЩФ_{норм.} от употребления алкоголя

● **Picture.** ROC curve analysis GGT/GGT_n ratio and GGT/GGT_n to ALP/ALP_n ratio to the alcohol consumption



Примечание. Употребление алкоголя, определяемое по анализу на ФЭ, достоверно связано с такими показателями, как отношение ГГТ к нормальному значению ГГТ, а также с отношением ГГТ/ГГТ_{норм.} к ЩФ/ЩФ_{норм.}

● **Таблица 4.** Диагностическая значимость показателей функции печени для установления факта употребления алкоголя у пациентов с циррозом печени, связанным с употреблением алкоголя

● **Table 4.** Diagnostic significance of liver function indicators for assessing fact of alcohol consumption in patients with alcohol-associated liver cirrhosis

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	Положительный предсказательный результат, %	Отрицательный предсказательный результат, %	Диагностическая точность, %
ГГТ > 65 МЕ/л	75,5	65	75	81,3	77,3
ГГТ/ГГТ _{норм.} (> 2)	37,7	82,9	79,6	42,8	70,4
ГГТ/ЩФ (> 0,6)	46,8	81,3	78,6	50,9	60,8
ГГТ/ГГТ _{норм.} ЩФ/ЩФ _{норм.} (> 2,7)	58,7	78,1	70,4	56,8	66,7

ОБСУЖДЕНИЕ

Характер употребления алкоголя в течение жизни рассматривается как самый главный предиктор развития алкогольного поражения печени. При продолжающемся употреблении эта патология может прогрессировать от стеатоза до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [19]. Установление характера употребления алкоголя и поощрение воздержания являются ключевыми факторами, влияющими на прогноз алкогольного поражения печени [3, 20]. С целью мотивации пациента на отказ от употребления спиртных напитков, а также для объективного определения факта приема алкоголя предложены его биомаркеры, чувствительность и специфичность которых у разных групп пациентов являются предметом дискуссий [21].

В настоящее время в клинической практике об употреблении алкоголя зачастую судят по таким маркерам, как АЛТ, АСТ и ГГТ. Эти маркеры обладают более низкой чувствительностью и специфичностью по сравнению с прямым маркером алкоголя – ФЭ.

В исследовании H. Andresen-Streichert et al. с участием пациентов с поражением печени ФЭ продемонстрированы высокая чувствительность (100%) по определению недавнего употребления спиртных напитков (за предшествующую неделю) и специфичность более 92% как для недавнего употребления, так и для более длительного алкогольного эксцесса [22]. У пациентов без поражения печени чувствительность и специфичность АЛТ составляют 32 и 92% соответственно, АСТ – 68 и 80%, ГГТ – 64 и 72%. Кроме высокой чувствительности и специфичности, ФЭ позволяет оценить характер употребления алкоголя у пациента, что может иметь важное значение для формирования лечебной тактики [7]. Так, для интерпретации результатов теста на ФЭ используется следующая классификация [18]:

- **ФЭ < 20 нг/мл** – абстиненция или легкое употребление алкоголя: в среднем менее 2 стандартных доз в день в течение нескольких дней в неделю;
- **ФЭ 20–200 нг/мл** – значительное потребление: умеренный уровень употребления спиртных напитков, в среднем от 2 до 4 стандартных доз в день в течение нескольких дней в неделю. Этот диапазон соответствует категории «Низкий риск» (мужчины до 40 г этанола в день; женщины до 20 г) и «Средний риск» (мужчины до 60 г в день; женщины 40 г) в классификации ВОЗ;
- **ФЭ > 200 нг/мл** – тяжелое потребление: чрезмерное употребление алкоголя, минимум 4 стандартных дозы в день несколько дней в неделю) что соответствует категории «Высокий риск» (мужчины 60–100 г в день; женщи-

ны – 41–60 г) и «Очень высокий риск» (мужчины > 101 г в день; женщины > 61 г) в классификации ВОЗ.

В нашем исследовании мы оценили диагностическую значимость используемых в клинической практике биохимических маркеров функции печени у пациентов с ранее установленным диагнозом «алкогольный цирроз печени», наибольшую диагностическую ценность показали показатели ГГТ > 65 МЕ/л и отношение ГГТ к нормальному значению > 2, но чувствительность и специфичность этих показателей были ниже, чем у ФЭ, что ставит под сомнение возможность их рутинного использования в качестве надежного маркера факта употребления алкоголя.

Полученные нами данные переключаются с таковыми других исследований. Так, в работе R. Iffland обнаружено, что значение ГГТ ≥ 70 Ед/л указывает на длительное злоупотребление алкоголем [23]. В другом исследовании с участием 6962 испытуемых сообщалось о среднем показателе сывороточной активности ГГТ 37,6 Ед/л у непьющих, 39,9 Ед/л у употребляющих по 1–150 г этанола в нед., 51,4 Ед/л – по 106–280 г в нед., 71,5 Ед/л – по 280–420 г в нед. [24].

Относительно низкую чувствительность и специфичность ГГТ для определения употребления алкоголя связывают с влиянием на активность этого маркера факторов, не связанных употреблением алкоголя, например, расовую принадлежность, индекс массы тела, употребление кофе, недостаточное питание, заболевания сердечно-сосудистой системы [25–30].

ВЫВОДЫ

Наше исследование показывает, что у пациентов с циррозом печени, связанным с употреблением алкоголя, исследование биохимических показателей функции печени для подтверждения факта приема алкоголя имеет свои ограничения. По сравнению с известными 100%-й чувствительностью и более чем 92%-й специфичностью ФЭ как маркера продолжающегося употребления алкоголя среди биохимических показателей функции печени и их расчетных производных наибольшей чувствительностью или специфичностью обладают ГГТ > 65 МЕ/л (соответственно 75,5 и 65%) и ГГТ_{норм.} > 2 (соответственно 37,7 и 82,9%), что позволяет использовать совокупность данных параметров в качестве признака сохраняющегося воздействия на больного основного этиологического фактора алкогольного цирроза печени в рутинной практике большинства медицинских организаций Российской Федерации.



Поступила / Received 25.03.2022

Поступила после рецензирования / Revised 12.04.2022

Принята в печать / Accepted 14.04.2022

Список литературы / References

1. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10152):1015–1035. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31310-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31310-2).
2. Runggay H., Shield K., Charvat H., Ferrari P., Sornpaisarn B., Obot I. et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2021;22(8):1071–1080. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00279-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00279-5).
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Лушков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастро-*

- энтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(6):20–40. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Yu.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/190>.
4. Ginès P, Krag A., Abraldes J.G., Solà E., Fabrellas N., Kamath P.S. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359–1376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X).
 5. Hagström H. Alcohol Consumption in Concomitant Liver Disease: How Much is Too Much? *Curr Hepatol Rep*. 2017;16(2):152–157. <https://doi.org/10.1007/s11901-017-0343-0>.
 6. Szabo G., Kamath P.S., Shah V.H., Thursz M., Mathurin P. Alcohol-Related Liver Disease: Areas of Consensus, Unmet Needs and Opportunities for Further Study. *Hepatology*. 2019;69(5):2271–2283. <https://doi.org/10.1002/hep.30369>.
 7. Dasgupta A. *Alcohol and Its Biomarkers: Clinical Aspects and Laboratory Determination*. Elsevier; 2015. 312 p.
 8. Баринская Т.О., Смирнов А.В., Саломатин Е.М., Шаев А.И. Кинетика этанола в биологических средах. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2006;49(1):27–32. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9186951>.
Barinskaya T.O., Smirnov A.V., Salomatina E.M., Shaev A.I. Kinetics of ethanol in biological environment. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2006;49(1):27–32. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9186951>.
 9. Saunders J.B., Aasland O.G., Babor T.F., de la Fuente J.R., Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption – II. *Addiction*. 1993;88(6):791–804. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x>.
 10. Bush B., Shaw S., Cleary P., Delbanco T.L., Aronson M.D. Screening for alcohol abuse using the CAGE questionnaire. *Am J Med*. 1987;82(2):231–235. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90061-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90061-1).
 11. Lange S., Shield K., Monteiro M., Rehm J. Facilitating Screening and Brief Interventions in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis of the AUDIT as an Indicator of Alcohol Use Disorders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019;43(10):2028–2037. <https://doi.org/10.1111/acer.14171>.
 12. Павлов А.И. Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение в многопрофильном стационаре. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;4(4):30–37. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_bolezn_pecheni_diagnostika_i_lechenie_v_mnogoprofilnom_statsionare.html.
Pavlov A.I. Alcoholic liver disease: diagnosis and management in general hospital. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;4(4):30–37. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/alkogolnaya_bolezn_pecheni_diagnostika_i_lechenie_v_mnogoprofilnom_statsionare.html.
 13. Woźniak M.K., Wiergowski M., Namieśnik J., Bizziuk M. Biomarkers of Alcohol Consumption in Body Fluids – Possibilities and Limitations of Application in Toxicological Analysis. *Curr Med Chem*. 2019;26(1):177–196. <https://doi.org/10.2174/0929867324666171005111911>.
 14. Dong M.H., Bettencourt R., Brenner D.A., Barrett-Connor E., Loomba R. Serum levels of alanine aminotransferase decrease with age in longitudinal analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):285–290.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.014>.
 15. England K., Thorne C., Pembrey L., Tovo P.A., Newell M.L. Age- and sex-related reference ranges of alanine aminotransferase levels in children: European paediatric HCV network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(1):71–77. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181818fc63b>.
 16. Stewart S.H. Phosphatidylethanol and Alcohol Use in Liver Disease Patients. In: Patel V., Preedy V. (eds.). *Biomarkers in Liver Disease. Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications*. Springer, Dordrecht; 2017. pp. 527–544. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7675-3_18.
 17. Conigrave K.M., Davies P., Haber P., Whitfield J.B. Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction*. 2003;98(2 Suppl):31–43. <https://doi.org/10.1046/j.1359-6357.2003.00581.x>.
 18. Ulwelling W., Smith K. The PEth Blood Test in the Security Environment: What it is; Why it is Important; and Interpretative Guidelines. *J Forensic Sci*. 2018;63(6):1634–1640. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13874>.
 19. Celli R., Zhang X. Pathology of Alcoholic Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(2):103–109. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2014.00010>.
 20. Nguyen V.L., Haber P.S., Seth D. Applications and Challenges for the Use of Phosphatidylethanol Testing in Liver Disease Patients (Mini Review). *Alcohol Clin Exp Res*. 2018;42(2):238–243. <https://doi.org/10.1111/acer.13558>.
 21. Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G., Mellinger J.L., Lucey M.R. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;71(1):306–333. <https://doi.org/10.1002/hep.30866>.
 22. Andresen-Streichert H., Beres Y., Weinmann W., Schröck A., Müller A., Skopp G. et al. Improved detection of alcohol consumption using the novel marker phosphatidylethanol in the transplant setting: results of a prospective study. *Transpl Int*. 2017;30(6):611–620. <https://doi.org/10.1111/tri.12949>.
 23. Iffland R. New ways to use biochemical indicators of alcohol abuse to regrant licences in a fairer manner after drunken driving in Germany. *Alcohol Alcohol*. 1996;31(6):619–620. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.alcalca.a008201>.
 24. Sillanaukee P., Massot N., Jousilahti P., Vartiainen E., Poikolainen K., Olsson U., Alho H. Enhanced clinical utility of gamma-CDT in a general population. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24(8):1202–1206. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10968658/>.
 25. Kunutsor S.K. Gamma-glutamyltransferase-friend or foe within? *Liv Int*. 2016;36(12):1723–1734. <https://doi.org/10.1111/liv.13221>.
 26. Whitehead T.P., Robinson D., Allaway S.L. The effects of cigarette smoking and alcohol consumption on serum liver enzyme activities: a dose-related study in men. *Ann Clin Biochem*. 1996;33(Pt 6):530–535. <https://doi.org/10.1177/000456329603300607>.
 27. Ikeda M., Maki T., Yin G., Kawate H., Adachi M., Ohnaka K. et al. Relation of coffee consumption and serum liver enzymes in Japanese men and women with reference to effect modification of alcohol use and body mass index. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010;70(3):171–179. <https://doi.org/10.3109/00365511003650165>.
 28. Klatsky A.L., Morton C., Udaltsova N., Friedman G.D. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med*. 2006;166(11):1190–1195. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.11.1190>.
 29. Urso C., Brucculeri S., Caimi G. Marked elevation of transaminases and pancreatic enzymes in severe malnourished male with eating disorder. *Clin Ter*. 2013;164(5):e387–e391. <https://doi.org/10.7417/ct.2013.1619>.
 30. Lofthus D.M., Stevens S.R., Armstrong P.W., Granger C.B., Mahaffey K.W. Pattern of liver enzyme elevations in acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2012;23(1):22–30. <https://doi.org/10.1097/mca.0b013e32834e4ef1>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Иконникова К.А., Ерощенко Н.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю.

Написание текста – Иконникова К.А., Ерощенко Н.Н.

Сбор и обработка материала – Иконникова К.А., Ерощенко Н.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю.

Анализ материала – Иконникова К.А., Ерощенко Н.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю.

Утверждение окончательного варианта статьи – Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю.

Contribution of authors:

Study concept and design – Karolina A. Ikonnikova, Nikolay N. Eroshchenko, Vladimir N. Drozdov, Evgenia V. Shikh, Svetlana Yu. Serebrova

Text development – Karolina A. Ikonnikova, Nikolay N. Eroshchenko

Collection and processing of material – Karolina A. Ikonnikova, Nikolay N. Eroshchenko, Vladimir N. Drozdov, Evgenia V. Shikh, Svetlana Yu. Serebrova

Material analysis – Karolina A. Ikonnikova, Nikolay N. Eroshchenko, Vladimir N. Drozdov, Evgenia V. Shikh, Svetlana Yu. Serebrova

Approval of the final version of the article – Vladimir N. Drozdov, Evgenia V. Shikh, Svetlana Yu. Serebrova

Информация об авторах:

Иконникова Каролина Андреевна, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; karolin.ikonnikova@yandex.ru

Ерошенко Николай Николаевич, химик-эксперт Центра биоаналитических исследований и молекулярного дизайна Научно-технологического парка биомедицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; eroshchenko_n_n@staff.sechenov.ru

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; drozdov_v_n@staff.sechenov.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; svetaserbrova@mail.ru

Information about the authors:

Karolina A. Ikonnikova, Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; karolin.ikonnikova@yandex.ru

Nikolay N. Eroshchenko, Expert-Chemist of the Center for Bioanalytical Research and Molecular Design of the Scientific and Technological Park of Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; eroshchenko_n_n@staff.sechenov.ru

Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; drozdov_v_n@staff.sechenov.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; shikh_e_v@staff.sechenov.ru

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Chief Researcher of the Center for Clinical Pharmacology, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; svetaserbrova@mail.ru