

на правах рукописи



Иконникова Каролина Андреевна

**Клинико – диагностическое и прогностическое значение маркеров алкогольной
интоксикации у пациентов с алкогольным поражением печени**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат

Диссертации на соискание ученой степени

Кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

Официальные оппоненты:

Лоранская Ирина Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России», кафедра гастроэнтерологии, заведующий кафедрой

Винницкая Елена Владимировна, доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», научно-исследовательский отдел гепатологии, руководитель отдела

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» января 2022 г. в 11.00 на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 202__ г.

Учёный секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Злоупотребление алкоголем вносит значительный негативный вклад в мировую статистику здравоохранения и является социально-значимой проблемой. По данным ВОЗ, во всем мире в результате употребления алкоголя ежегодно погибает порядка 3 млн. человек, что составляет 5,3 % всех случаев смерти. Употребление алкоголя в 2016 году стало причиной 132,6 млн. лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности. Смертность от употребления алкоголя в 2016 г. была выше, чем от таких социально-значимых заболеваний, как туберкулез, ВИЧ/СПИД и сахарный диабет [World Health Organization, 2019; 41; Carvalho A. F. et al., 2019].

Глобальная ситуация, отмеченная ВОЗ, характерна, в частности, и для России: алкоголь является одним из основных факторов смертности в нашей стране (11.9%). Летальный исход почти у половины умерших (47,7%) обусловлен изменениями во внутренних органах, у 1/5 (21,7%) - несчастными случаями. В 50-80 % случаев смерти от заболеваний органов пищеварения является цирроз печени преимущественно алкогольной и вирусной этиологии [Ивашкин В. Т. и др., 2017]. Россия занимает четвертое место среди стран, в которых в период с 1990 по 2017 гг. наблюдается рост стандартизированной по возрасту смертности от цирроза печени (по убыванию: Литва, Украина, Беларусь, Россия, Казахстан, Эстония, Латвия и Армения). К 2017 году в этих странах наибольшая доля смертей от цирроза печени имела алкогольную этиологию [Sepanlou S. G. et al., 2020].

Вероятность развития алкогольного поражения печени имеет тесную зависимость от характера употребления алкоголя. Несколько крупных проспективных когортных исследований показали, что у лиц с высоким потреблением алкоголя (40 г/сут для женщин и 60 г/сут для мужчин) наблюдается дозозависимое увеличение риска развития цирроза печени [Bellentani S. et al., 1997; Kamper-Jørgensen M. et al., 2004; 104. Lelbach W. K., 1975; Rehm J. et al., 2010; Roerecke M. et al., 2019; Simpson R. F. et al., 2019].

Степень разработанности проблемы

Несмотря на то, что алкоголь является неоспоримым фактором риска развития цирроза печени, до сих пор нет единого мнения о пороге потребления алкоголя, при котором возникает риск развития цирроза [European Association for the Study of the Liver, 2018].

Вне зависимости от тяжести алкогольного поражения печени, воздержание от алкоголя является основой терапии алкогольной болезни печени. Воздержание от употребления алкоголя - основной фактор, определяющий долгосрочный прогноз у пациентов с алкогольной болезнью печени [European Association for the Study of the Liver, 2018]. Такое положение делает актуальным использование в клинической практике надежных методов оценки характера употребления алкоголя.

Принимая во внимание роль отказа от употребления алкоголя в течении алкогольной болезни печени, определение прямых маркеров алкоголя может быть полезным с точки зрения мониторинга характера употребления и прогнозирования исходов заболевания.

Цель исследования

Целью исследования является улучшение диагностики и прогноза алкогольного поражения печени при использовании прямого маркера алкоголя фосфатидилэтанола.

Задачи исследования

1. Изучить концентрацию фосфатидилэтанола у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии.
2. Оценить взаимосвязь между уровнем фосфатидилэтанола и результатами тестирования по опросникам AUDIT и CAGE.
3. Определить влияние приема алкоголя на изменение биохимических показателей функции печени.
4. Уточнить диагностическую значимость изменения биохимических показателей функции печени для диагностики алкогольной этиологии поражения печени.
5. Установить прогностическое значение биохимических показателей функции печени и фосфатидилэтанола для определения прогноза неблагоприятного течения цирроза печени: госпитализации, летального исхода.

Научная новизна результатов исследования

Было проведено исследование уровня фосфатидилэтанола у больных, госпитализированных с обострением алкогольного цирроза печени.

Установлен факт преднамеренного употребления алкоголя у 66% больных, что доказывает роль продолжающегося употребления алкоголя для ухудшения течения цирроза. Установлено, что у 42% из них отмечается «значительное», а у 58% «тяжелое» употребление алкоголя.

Доказана взаимосвязь неблагоприятного течения алкогольного цирроза печени: повторной госпитализации и летального исхода от уровня фосфатидилэтанола.

Проведена оценка диагностической значимости опросников AUDIT и CAGE для продолжающегося употребления алкоголя больными циррозом печени.

Установлено, что опросники AUDIT и CAGE обладают ограниченной диагностической значимостью для определения продолжающегося употребления алкоголя и не отражают тяжесть его употребления

Практическая значимость исследования

Обоснована необходимость определения прямых маркеров употребления алкоголя, как наиболее достоверного показателя факта продолжающегося употребления алкоголя.

Установлен диагностически значимый уровень фосфатидилэтанола >340 нг/мл, определяющий повышенный риск повторной госпитализации и/или летального исхода у больных алкогольным циррозом печени.

Уточнена диагностическая значимость опросников AUDIT и CAGE для диагностики факта продолжающегося употребления алкоголя у больных циррозом печени.

Показано, что при отсутствии возможности определения прямых маркеров определения алкоголя, возможна диагностика факта употребления алкоголя у больных циррозом печени по повышению уровня гамма-глутамилтранспептидазы относительно нормальных значений и относительно активности щелочной фосфатазы.

Определены критерии прогноза повторной госпитализации на основании повышения активности гамма-глутамилтранспептидазы более 2,5 норм и щелочной фосфатазы более 2 норм у больных алкогольным циррозом печени.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа была произведена в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины. В работе использовались лабораторные и клинические методы исследования. В данном исследовании приняли участие 112 взрослых пациентов мужского пола с ранее установленным и верифицированным при поступлении диагнозом «алкогольная болезнь печени».

Диссертационная работа была проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №01-20 от 22.01.2020.

Основные положения выносимые на защиту

У большинства больных с алкогольным циррозом печени преднамеренное употребление алкоголя является причиной обострения заболевания, требующего госпитализации.

Опросники AUDIT и CAGE обладают ограниченной диагностической значимостью (чувствительностью и специфичностью) для определения факта преднамеренного употребления алкоголя и не отражают тяжесть его употребления, риск госпитализации и/или летального исхода.

Не отмечается специфических изменений биохимических показателей функции печени и углеводдефицитного трансферрина, отражающих употребление алкоголя больными циррозом печени.

Наибольшей диагностической значимостью среди биохимических показателей функции печени для диагностики факта употребления алкоголя больными циррозом печени является повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы. Повышение уровня ГГТ и ЩФ увеличивают риск повторной госпитализации больных алкогольным циррозом в течение года.

Уровень фосфатидилэтанола обладает наибольшей прогностической значимостью для определения риска повторной госпитализации и /или летального исхода у больных циррозом печени в течение 1 года

Степень достоверности результатов

Необходимая степень достоверности представленных результатов обусловлена достаточным объемом группы пациентов, включенных в исследование, которым проводились необходимые диагностические методы клинического и лабораторного обследования в соответствии с требованиями текущего законодательства. Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований. Используемые методы научного анализа отвечают поставленной цели и задачам. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования.

Апробация работы

Апробация работы состоялась на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ИКМ имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова 31.10.2022 г.

Личный вклад автора

Автор принял основное участие в разработке дизайна и методов работы, провел аналитический обзор научной литературы, на основании которого была сформулирована научная актуальность исследования. В рамках исследования автор осуществлял ведение пациентов, регистрацию и анализ данных. На базе полученной информации проведена статистическая обработка данных и формулирование результатов и выводов исследования. Автором были сформулированы основные практические положения, вытекающие из результатов исследования. По теме проводимого исследования автором подготовлены и опубликованы печатные работы в научных журналах.

Связь диссертации с основными научными темами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с научно-исследовательской программой кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Утверждение темы диссертации осуществлено на заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (протокол №3 от 30.10.2019).

Внедрение результатов исследования

Основные результаты диссертационного исследования нашли практическое применение в научной и учебной деятельности кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Сеченовского университета.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.18. Внутренние болезни: п.1.- изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний; п.- 2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; п.3 - совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; п.5 - совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов. Результаты проведенного исследования соответствует области исследования специальности.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работы в том числе: научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 4 статьи; в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 2 статьи, в журналах, включенных в международную базу Scopus – 3 статьи; обзорных статей – 1 статья.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 93 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, которые содержат обзор литературы, сведения об исследуемой группе пациентов и методах исследования, результаты и обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа сопровождается 25 таблицами и 12 рисунками. Библиографический указатель включает 178 источников, из них 13 на русском языке и 165 работ на английском языке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая часть исследования

В исследование последовательно было включено 112 пациентов с диагнозом: алкогольная болезнь печени.

Критериями включения пациентов являлись: подписанное информированное согласие; возраст старше 18 лет; наличие клинических, инструментальных и лабораторных признаков алкогольного поражения печени согласно актуальным на момент исследования рекомендациям Российского общества по изучению печени. Критериями не включения в исследование являлись: отсутствие подписанного информированного согласия; поражение печени неалкогольной этиологии; наличие у пациента сочетанного поражения печени (например, алкогольной и вирусной этиологии); наличие у пациента признаков желудочно-кишечного кровотечения; наличие у пациента признаков асцита-перитонита. Критериями исключения из исследования являлись: отказ пациента от участия в исследовании. До начала проведения диссертационного исследования все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие.

Клиническая характеристика больных

Основная возрастная категория пациентов, включенных в исследование – от 31 до 50 лет (54 пациента, 48,22%), далее по численности следует категория «51 – 70 лет» (48 пациентов, 42,86%), наименьшее количество пациентов вошло в группы менее 30 и старше 70 лет (по 5 пациентов в группе, 4,46%). Средний возраст пациентов составил 50,5 лет. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Количество участников исследования	
	Количество в группе	Доля от всей группы (%)
Общее количество участников исследования	112	100
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

Продолжение таблицы 3

Варикозное расширение вен пищевода		
• 0 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 (тест связи чисел, сек.)		
• <30 (нет)	10	8,93
• 31-45(латентная)	30	26,78
• 46-55 (1 стадия)	9	8,04
• 56-80 (2 стадия)	53	47,32
• 81-120 (3 стадия)	10	8,93

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось определение вероятности летального исхода с помощью оценки индекса Мадррея. Вероятность летального исхода приблизительно 50% (индекс Мадррея >32%) определялась у 60 (53,6%) пациентов.

Печеночная энцефалопатия по данным теста связи чисел отсутствовала у 8,93% больных, чаще всего встречалась латентная стадия печеночной энцефалопатии 26,78% и 2 стадия у 47,32% больных, синдром портальной гипертензии – 84 (75%).

В качестве сопутствующих диагнозов у пациентов наиболее часто встречалась полинейропатия у 32 (28,6%) пациентов, у 20 (17,8%) - артериальная гипертензия, у 6 (5,4%) - эрозивный рефлюкс-эзофагит, у 4 (3,6%) - хронический панкреатит, у 2 (1,8%) внебольничная пневмония, и включено по 1 (0,9%) с желчно-каменной болезнью и атопическим дерматитом.

Все пациенты с целью терапии алкогольного поражения печени получали препараты различных классов: системные глюкокортикостероиды принимали 60 (53,6%) пациентов, диуретики - 84 (75%), лактулозу – 102 человека (91%), пентоксифиллин и урсодезоксихолиевую кислоту получали все пациенты, включенные в исследование.

Помимо терапии основного заболевания пациенты получали препараты для лечения сопутствующих заболеваний. Большинство пациентов исследуемой группы принимали антигипертензивную терапию получали 20 пациентов – 8 (7,1%) получали амлодипин, 12 (10,7%)

– бисопролол. 4 (3,6%) пациента принимали панкреатин. Меньше всего пациентов получали левофлоксацин – 2 (1,8%).

Методы исследования

Клинические методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, был проведен клинический осмотр со сбором жалоб, анамнеза жизни и заболевания. Проводилось инструментальное и лабораторное обследование необходимое для подтверждения диагноза уточнения тяжести заболевания и его осложнений.

Всем пациентам производилась оценка тяжести цирроза печени с использованием шкалы Чайлд-Пью. Оценка наличия энцефалопатии осуществлялась с помощью теста связи чисел.

Оценка характера употребления алкоголя проводилась с помощью опросников AUDIT и CAGE.

Клинический (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и биохимический анализ крови (альбумин, глюкоза, общий и прямой билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, амилаза, креатинин), коагулограмма (протромбин, МНО), исследование уровня ФЭ методом сухих пятен крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, оценка опросников AUDIT, CAGE, теста связи чисел, индекса Маддрей и тяжести цирроза печени по шкале Чайлд-Пью производилась в первые сутки госпитализации. Объем дополнительных лабораторных и инструментальных методов (ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек и плевральных полостей, эзофагогастродуоденоскопия) исследования определялся тяжестью течения основного заболевания.

Исследование концентрации фосфатидилэтанола

Количественный анализ фосфатидилэтанола (ФЭ 16-0:18-1) в цельной крови человека проводился методом ВЭЖХ-МС/МС. Обработка результатов анализа образцов была проведена с использованием программного обеспечения Analyst 1.6.2 и MultiQuant 3.0 (Sciex, Канада). Хроматографическое разделение осуществлялось на хроматографе ExionLC (Sciex, Канада) с использованием хроматографической колонки Kinetex C18 (размер частиц 2,6 мкм, 100 А, размеры колонки 50 × 3 мм; Phenomenex, США) при температуре колонки 40 °С, в градиентном режиме при скорости потока 150 мкл/мин. Детектирование выполнялось на масс-спектрометре Sciex 4500 QTRAP (Sciex, Канада) с использованием электроспрей-ионизации в негативном режиме. Факт употребления алкоголя в течение 2-х недель, предшествующих дате обследования, расценивался как значения ФЭ >20 нг/мл. Уровень ФЭ 20-200 нг/мл определяли как «значительное употребление», а ФЭ >200 нг/мл – «тяжелое употребление».

Исследование концентрации углеводдефицитного трансферрина

Оценка концентрации углеводдефицитного трансферрина (УДТ) производилась методом капиллярного электрофореза на анализаторе Sebia Minicap. Значение УДТ $>1,6\%$ расценивалось как показатель хронического злоупотребления алкоголем (положительный результат).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных диссертационного исследования проводился с использованием программного обеспечения Medcalc® версия 18.11. Нормальность распределения полученных данных определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. При наличии нормального распределения значения представлялись в виде средней (M) и среднего квадратичного отклонения (s) и/или ошибки средней (m), статистическую значимость разницы оценивали по критерию Стьюдента(t), по парному критерию Стьюдента (для парных выборок), при проведении множественных сравнений по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. При отсутствии нормального распределения значения представляли в виде медианы (Mo) и ее 95% доверительного интервала. Статистическую значимость разницы значений оценивали по критерию Манна-Уитни (для независимых выборок) и по критерию Уилкоксона (для парных выборок). Достоверность распределения качественных признаков оценивали по значению χ^2 или критерию z. Взаимосвязь между параметрами оценивали при проведении корреляционного анализа по Пирсону или Спирмену. Взаимосвязь между параметрами оценивали по результатам ROC анализа. Значения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Объем выборки определяли по соотношению больных с положительным и отрицательным тестом на ФЭ, который составил 34% и 66% соответственно (ошибка 1 типа $\alpha = 0,05$, ошибка 2 типа $\beta = 0,2$), минимальное количество больных в группе с отрицательным тестом на ФЭ – 33 человека, с положительным тестом на ФЭ - 66 человек.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Частота обнаружения приема алкоголя по уровню фосфатидилэтанола в крови у обследованной группы больных

Всего из 112 пациентов фосфатидилэтанол >20 нг/мл был обнаружен у 74 человек. Распределение больных по уровню ФЭ представлено на Рисунке 2.

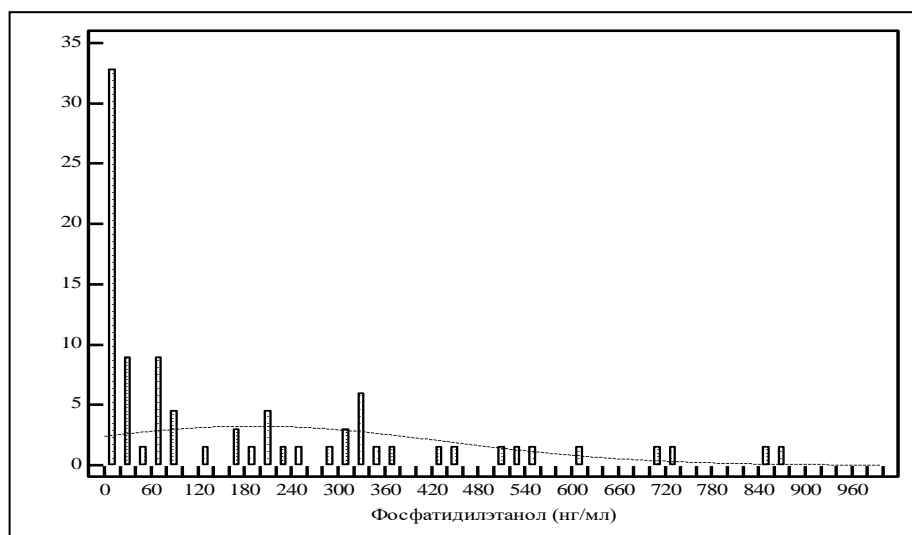


Рисунок 2 - Распределение пациентов с алкогольным циррозом печени по уровню ФЭ

Таким образом, у госпитализированных больных с циррозом печени частота употребления алкоголя составляла в течение предшествующих 2-х недель в группе госпитализированных больных с циррозом печени составил 66% (58,45-74,68; 95%ДИ).

«Значительное употребление алкоголя» (ФЭ 20-200нг/мл) отмечалось у 31 (42%) из них, а «тяжелое употребление» (ФЭ >200 нг/мл) у 43 (58%).

Сравнение результатов определения фосфатидилэтанола с результатами самооценки по шкалам AUDIT и CAGE

Согласно задачам исследования было проведено сравнения обнаружения ФЭ и его уровня в крови ответам больных на опросники AUDIT и CAGE. Распределение пациентов по группам в зависимости от результатов вопросника AUDIT, а также значения ФЭ у пациентов в группах представлены в Таблице 16.

Таблица 16 - Значения ФЭ у пациентов в группах по результатам AUDIT

AUDIT, баллы	Кол-во пациентов	Кол-во пациентов с положительным тестом на ФЭ	Медиана	ДИ95%	Min.-Max.
0	36	13 (36,1%)	313,3	238,2-527,3	62,3-1127,0
1-7	60	22 (36,6%)	296,9	116,4-335,7	4,5-1127,0
8-15	28	18 (64,3%)	301,8	101,9-477,0	4,7-544,0
16-19	16	16 (100%)	525,5	162,2-785,6	6,11-872,7
20+	8	5 (62,5%)	153,4	64,7-243,1	61,2-251,1

Маркер был обнаружен у 13 (36,1%) пациентов из 36, получивших 0 баллов по шкале AUDIT, значения ФЭ находились в пределах 62,3-1127,0 нг/мл; у 22 (36,6%) пациентов из 60, ответивших на 1–7 баллов со значениями ФЭ в пределах 4,5–1127,0 нг/мл; у 18 (64,3%) из 28, ответивших на 8–15, значения ФЭ– от 4,7 до 544,0 нг/мл, у всех 16 (100%) участников, ответивших на 16–19 баллов со значениями ФЭ 6,11-872,7 нг/мл и у 5 (62,5%) из 8, набравших 20 и более баллов со значениями ФЭ в пределах 61,2-251,1 нг/мл. Количество пациентов с положительным тестом на ФЭ возрастает с 36,6% у пациентов с 1–7 баллов AUDIT до 100% у пациентов с 16–19 баллами и до 62,5% с более чем 20 баллами по результатам AUDIT, достоверность такого распределения составляла по $\chi^2 = 22,3$, $p < 0,0001$.

Не было отмечено взаимосвязи между уровнем фосфатидилэтанола и ответами по шкале AUDIT, коэффициент ранговой корреляции по Спирмену составлял 0,006, при $p = 0,598$.

ФЭ был обнаружен у 7 пациентов из 28, набравших по опроснику CAGE 0 баллов (медиана значений ФЭ- 296,9), у 4 из 10, набравших 1 балл (медиана 556,4), у 7 из 13, набравших 2 балла (медиана 214,9), у 7 из 20, набравших 3 балла (медиана 134,5) и у 7 из 41, набравших 4 балла (медиана - 501,4). Результаты распределения пациентов по группам в зависимости от количества баллов по опроснику CAGE представлены в Таблице 17. Статистически значимой разницы по уровню ФЭ в зависимости от количества набранных баллов по опроснику CAGE не отмечалось. С увеличением количества баллов частота положительных тестов ФЭ уменьшается, данная тенденция статистически значима достоверность такого распределения составляла по $\chi^2 = 10,6$, $p = 0,032$. У пациентов, набравших до 2 баллов, она встречалась в 71% случаев, а у больных набравших 2 и более балла 63,5 %.

Таблица 17 - Значения ФЭ у пациентов в группах по результатам опросника CAGE

CAGE, баллы	Кол-во пациентов	Кол-во пациентов с положительным тестом на ФЭ	Медиана	Перцентиль (ДИ 95%) 25-75%	Min.-Max.
0	28	20 (71,4%)	296,9	52,0-516,9	24,5-1127,0
1	10	7(70%)	556,4	165,9-829,1	4,72-872,7
2	13	12 (92%)	214,9	123,2-341,7	6,11-361
3	20	15(75%)	134,5	69,9-205,5	64,8-243,1
4	41	20(49%)	501,4	380,7-587,6	301,8-715,9

Больные с положительным тестом на ФЭ были распределены в зависимости от уровня ФЭ в подгруппы со «значительным употреблением» и «тяжелым употреблением» и их ответов на опросники AUDIT и CAGE. Чаще всего «тяжелое» употребления алкоголя встречалось у больных с показателями шкалы AUDIT 16-19 баллов в 62,5%, реже всего у больных с AUDIT 1-7 баллов – 50%. Статистически значимой разницы по тяжести употребления алкоголя в зависимости от шкалы AUDIT не было.

У пациентов, ответивших по шкале CAGE менее 2 баллов «тяжелое» употребление алкоголя встречалось у 55,6%, а у больных с показателями шкалы от 2 баллов в 59,6%, разница значений была статистически не значима.

Был проведен ROC анализ взаимосвязи между суммой баллов по опросникам AUDIT и CAGE и фактом употребления алкоголя по концентрации фосфатидилэтанола в крови.

Для опросника AUDIT взаимосвязь между суммой баллов и фактом употребления алкоголя AUC составляла 0,692 (0,505-0,842; ДИ 95%), и была статистически значима $p=0,046$ (Рисунок 7). Наиболее высокая диагностическая значимость отмечалась при повышении суммы баллов более 8 баллов, чувствительность данного показателя составила 70,59% (44,0-89,7; ДИ 95%), а специфичность 73,3% (44,9-99,2; ДИ 95%).

Для опросника CAGE взаимосвязь между суммой баллов и фактом употребления алкоголя AUC составляла 0,688 (0,501-0,839; ДИ 95%), и была статистически не значима $p=0,062$ (рисунок 8). Наиболее высокая диагностическая значимость отмечалась при повышении суммы баллов более 2 баллов, чувствительность данного показателя составила 58,8% (32,9-81,6; ДИ 95%), а специфичность 80% (51,9-95,7; ДИ 95%). Результаты ROC-анализа представлены в Таблице 18.

Таблица 18 - ROC-анализ связи между уровнем некоторых лабораторных показателей и исходом алкогольного цирроза печени

Показатель	AUC	95% ДИ AUC	Достоверность
Повторная госпитализация			
Фосфатидилэтанол	0,657	0,559-0,747	p=0,004
ГГТ	0,636	0,502-0,739	p=0,028
ЩФ	0,628	0,511-0,734	p=0,05
Индекс Маддеря	0,619	0,508-0,720	p=0,058
Тромбоциты	0,566	0,456-0,702	p=0,3
Лейкоциты	0,571	0,460-0,677	p=0,27
Баллы по опроснику AUDIT	0,545	0,388-0,696	p=0,62
Баллы по опроснику CAGE	0,616	0,458-0,759	p=0,17

Летальный исход			
Фосфатидилэтано́л	0,711	0,616-0,795	p=0,001
Баллы по опроснику AUDIT	0,559	0,402-0,708	p=0,64
Баллы по опроснику CAGE	0,629	0,471-0,770	p=0,26

Уровень биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом в зависимости от факта употребления алкоголя

Биохимические маркеры функции печени были изучены у пациентов в зависимости от положительного ($\text{ФЭ} > 20$ нг/мл) и отрицательного теста ($\text{ФЭ} < 20$ нг/мл) на ФЭ. Внутри каждой из групп пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от тяжести цирроза печени. Результаты приведены в Таблице 19. У пациентов с циррозом печени класса В по Чайлд-Пью, которые употребляли алкоголь по результатам 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 таких пациентов наблюдался статистически значимое более низкий уровень креатинина, общего и прямого билирубина по сравнению с пациентами, не употребляющими алкоголь и статистически значимый более высокий уровень ГГТ. Наибольшая разница была в показателях ГГТ. Уровень УДТ был статистически значимо выше у пациентов со значением $\text{ФЭ} > 20$ нг/л как у пациентов с тяжестью цирроза печени класса В, так и у пациентов с тяжестью цирроза С по Чайлд-Пью. По остальным показателям статистически значимой разницы между больными с положительным и отрицательным тестом на ФЭ не было.

Диагностическая значимость биохимических маркеров функции печени для факта употребления алкоголя больными с циррозом печени.

На основании полученных результатов биохимического анализа у больных с положительным и отрицательным тестом на ФЭ было изучена диагностическая значимость этих показателей для факта употребления алкоголя в течение 2-х недель, предшествующих госпитализации. Для выявления связи между употреблением алкоголя и изменением уровня ферментов печени (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ) был проведен ROC-анализ. Данные ROC-анализа приведены в Таблице 20.

Таблица 19 - Результаты лабораторных методов исследования внутри групп пациентов

Показатель	Пациенты со значением ФЭ<20 нг/мл				Пациенты со значением ФЭ>20 нг/мл			
	Класс цирроза по Чайлд-Пью В (n=26)		Класс цирроза по Чайлд-Пью С (n=30)		Класс цирроза по Чайлд-Пью В (n=38)		Класс цирроза по Чайлд-Пью С (n=18)	
	М±σ	95% ДИ	М±σ	95% ДИ	М±σ	95% ДИ	М±σ	95% ДИ
Альбумин, г/л	27,4±5,9	25,0 – 29,8	24,6±5,1	22,7-26,5	32,5±4,8 ¹	30,9-34,1	27,3±3,9	25,4-29,2
Амилаза, МЕ/л	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, %	0,41 ± 0,18	0,34-0,48	0,37±0,12	0,32-0,41	0,72±0,37 ¹	0,59-0,84	0,57±0,38 ²	0,38-0,76
Креатинин, мкмоль/л	168,3±127,4	116,8-219,8	114,6±58,2	92,9-136,3	103,6±30,7 ¹	93,5-113,7	121,7±49,5	97,1-146,3
Прямой билирубин, мкмоль/л	80,0±110,9	35,2-110,9	68,3±84,9	36,6-100,0	31,9±37,3 ¹	19,6-44,2	47,7±26,6	34,5-60,9
Общий билирубин, мкмоль/л	104,1±164,3	37,7-170,5	116,6±105,9	77,1-156,1	47,1±57,1 ¹	28,3-65,9	73,1±37,8	54,3-91,9
Мочевина, ммоль/л	9,2±6,0	6,8-11,6	7,9±6,1	5,62-10,2	5,7±5,7 ¹	3,8-7,6	8,3±4,4	6,11-10,5
АЛТ, ЕД/л	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 ²	32,2-52,6
АСТ, ЕД/л	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	48,4±11,1	43,9-52,9	44,9±7,9	42,-47,9	34,7±5,8 ¹	32,8-36,6	45,1±15,9	37,2-53,0
ГГТ, ЕД/л	126,5±131,6	73,4-131,6	225,8±445,2	59,6-392,0	338,4±435,1 ¹	195,4-481,4	208,3±311,8	53,3-363,4
МНО	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, %	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	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

Примечание

1 – достоверность разницы между больными циррозом печени класс В по Чайлд-Пью с отрицательными и положительным тестом на употребление алкоголя по критерию Стьюдента; $p < 0,05$; 2 – достоверность разницы между больными циррозом печени класс С по Чайлд-Пью с отрицательными и положительным тестом на употребление алкоголя по критерию Стьюдента; $p < 0,05$.

n – абсолютное количество пациентов в группе

Таблица 20 - ROC-анализ связи между употреблением алкоголя и изменением уровня ферментов печени

Показатель	AUC	95 % ДИ	Достоверность (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
<u>ГГТ/ГГТ норм</u> ЩФ/ЩФ норм.	0,744	0,610 - 0,851	0,0003

Была выявлена статистически значимая взаимосвязь между фактом употребления алкоголя, установленного по ФЭ и уровнем ГГТ у пациента относительно нормального значения, а также между отношением ГГТ/ЩФ и степенью повышения ГГТ (отношение ГГТ к нормальному значению ГГТ). Статистически значимые кривые AUC/ROC приведены на Рисунках 9 и 10.

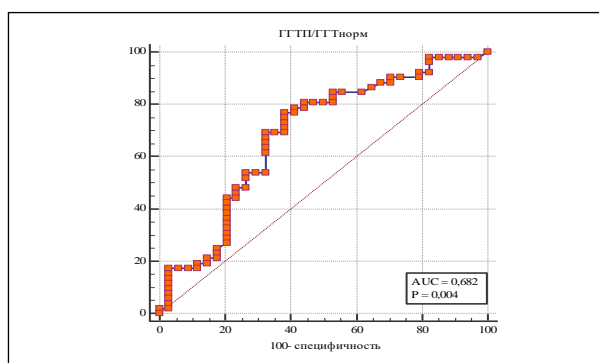


Рисунок 9 - ROC-зависимость употребления алкоголя к отношению ГГТ к ГГТнорм

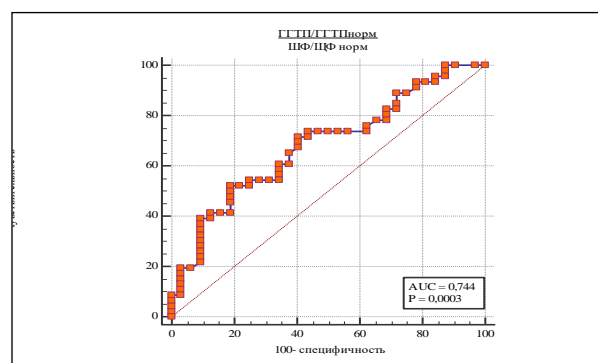


Рисунок 10 - ROC-зависимость употребления алкоголя к отношению ГГТ/ГГТнорм к ЩФ/ЩФнорм

На основании проведенного анализа ROC-зависимости была рассчитана чувствительность и специфичность данных показателей для диагностики поражения печени, связанного с приемом алкоголя. Результаты приведены в Таблице 21. Наибольшей чувствительностью обладает

показатель ГГТ > 65 МЕ/л (75,5 %), специфичностью – отношение ГГТ пациента к нормальному значению ГГТ > 2 (82,9 %).

Таблица 21 - Диагностическая значимость показателей функции печени для оценки употребления алкоголя у пациентов с алкогольным циррозом печени

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 норма (>2,7)	58,7 %	78,1 %	70,4 %	56,8 %	66,7 %

Прогностическая значимость биохимических маркеров функции печени и фосфатидилэтанола у пациентов с алкогольным циррозом.

Согласно поставленным задачам исследования была проведена оценка прогностического значения биохимических маркеров алкогольного поражения печени и уровня ФЭ для оценки прогноза течения цирроза печени. В качестве конечных точек были выбраны повторная госпитализация и летальный исход обусловленные циррозом печени. По результатам наблюдения в течение 1 год с момента первого дня госпитализации у пациентов был собран катамнез методом опроса. В зависимости от результатов опроса пациенты были разделены на 2 группы: 1-ая 74 пациента с благоприятным течением цирроза печени, всего (если в течение прошедшего года не было госпитализации по поводу цирроза печени и/или смерти) и 2-ая пациенты с неблагоприятным течением, 38 пациентов с наличием повторных госпитализаций и/или с летальным исходом, который отмечался у 18 больных. Таким образом частота повторных госпитализаций составила 33,9% (25,2-43,5; ДИ95%), а летальность 16,1% (9,8 -24,2; ДИ95%).

Клиническая характеристика больных в зависимости от характера течения заболевания представлены в Таблице 22.

Таблица 22 - Клиническая характеристика больных в зависимости от течения цирроза печени

Характеристика	Количество участников исследования		
	Больные ЦП с благоприятным течением (n=74)	Больные ЦП с неблагоприятным течением (n=38)	
		в т.ч. повторная госпитализация (n=38)	в т.ч. умершие (n=18)
Средний возраст (лет)	49,9±14,9	51,8±10,8	58,3±11,2 ¹
Тяжесть цирроза по шкале Чайлд-Пью			
• Класс В	43(58%)	18(47%)	12(67%)
• Класс С	31(42%)	20 (53%)	6 (33%)
Варикозное расширение вен пищевода			
• 0 ст.	69(93%)	29 (76%)	0
• I ст.	5(7%)	5(13%)	11(61%)*
• II ст.	0	4(11%)	7(39%)*
Асцит			
• Нет	15(20%)	13(34%)	3(17%)
• Транзиторный	32(43%)	14(37%)	12(66%)
• Рефрактерный	27(37%)	11(29%)	3(17%)
Желтуха	33(44%)	29(76%)*	13(72%)*
Отеки нижних конечностей	32(43%)	20(53%)	15(83%)*

1-достоверность разницы по критерию t с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

*-достоверность разницы по χ^2 , $p < 0,05$.

Средний возраст больных с неблагоприятным течением цирроза печени был выше, статистически значимо был возраст больных с летальным исходом. У умерших больных статистически значимо чаще встречались больные с ВРВП I и II степени.

Желтуха статистически значимо чаще встречалась у больных с повторной госпитализацией и умерших, а отеки нижних конечностей у умерших больных. По таким клиническим характеристикам как тяжесть цирроза по шкале Чайлд-Пью и наличие и тяжесть асцита не было статистически значимой разницы.

Уровень ФЭ и биохимические показатели в подгруппах больных с благоприятным и неблагоприятным течением цирроза печени приведены в Таблице 23.

Таблица 23 - Клинико-лабораторные показатели пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением алкогольного цирроза печени

Показатель	Пациенты с благоприятным течением ЦП (n=74) M(σ)	Пациенты с неблагоприятным течением ЦП	
		Повторная госпитализация (n=36) M(σ)	В т.ч. умершие (n=18) M(σ)
ФЭ, нг/мл	249,8(204)	392,7(295,7) ¹	468,7(331,9) ²
Альбумин (г/л)	28,3(6,0)	27,6(5,1)	26,9(6,28)
АЛТ (МЕ/л)	55,7(140,9)	40,9(23,4)	36,4(17,8)
АСТ (МЕ/л)	88,2(117,2)	95,3(58,6)	90,2(57,4)
ГГТ (МЕ/л)	137,7(197,1)	270,7(344,7) ¹	390,1(526,2) ¹
ЩФ (МЕ/л)	240,6(168,1)	331,3(172,5) ¹	388,3(253,1) ¹
Билирубин общий (мкмоль/л)	73,6(80,2)	78,7(95,9)	96,8(135,1)
Билирубин прямой (мкмоль/л)	49,9(59,7)	49,4(59,5)	60,2(88,4)
Креатинин (мкмоль/л)	109,6(50,6)	114,5(77,2)	99,2(31,6)
Гемоглобин (г/л)	86,9(45,1)	106,6(22,8) ¹	88,6(16,9)
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	8,9(4,7)	8,1(5,1)	6,1(3,5) ¹
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	220,1(121,1)	189,3(102,0)	151,1(96,8) ¹
МНО	1,72(0,7)	1,66(0,73)	1,49(0,38)
Чайлд-Пью (баллы)	9,47(2,23)	9,4(2,18)	8,9(1,7)
Индекс Мадррея (баллы)	48,7(42,8)	67,6(53,7) ¹	51,1(41,2)

1- достоверность разницы между больными с благоприятным течением цирроза печени и у больных с повторной госпитализацией по критерию Стьюдента(t), $p \leq 0,05$.

2 -достоверность разницы между больными с благоприятным течением цирроза печени и умершими больными по критерию Стьюдента(t), $p \leq 0,001$.

Средний уровень ФЭ был выше у пациентов с летальным исходом и повторной госпитализацией по сравнению с пациентами с благоприятным течением цирроза (468,7 нг/мл vs 392,7 нг/мл vs 249,8 нг/мл соответственно), аналогичная ситуация характерна для уровня ГГТП (390,1 МЕ/л, vs 270,7 МЕ/л vs 137,7 МЕ/л соответственно) и щелочной фосфатазы (ЩФ) (388,3 МЕ/л vs 331,3 МЕ/л vs 240,6 МЕ/л соответственно). Разница между уровнями альбумина, АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, креатинина, значения МНО и тяжесть цирроза печени по

шкале Чайлд-Пью между группами не имела статистического значения. Уровень гемоглобина был выше у пациентов с неблагоприятным исходом, но разница была достоверной только для пациентов из группы повторной госпитализации. Уровень лейкоцитов и тромбоцитов был достоверно ниже у пациентов с летальным исходом ($8,9 \times 10^9/\text{л}$ против $6,1 \times 10^9/\text{л}$ vs $220,1 \times 10^9/\text{л}$ vs $151,1 \times 10^9/\text{л}$ соответственно).

Показатели, для которых была получена статистически значимая разница, были использованы для проведения ROC анализа результаты которого приведены в Таблице 24.

Таблица 24 - ROC-анализ связи между уровнем некоторых лабораторных показателей и исходом алкогольного цирроза печени

Показатель	AUC	95% ДИ AUC	Достоверность
Повторная госпитализация			
Фосфатидилэтанол	0,657	0,559-0,747	p=0,004
ГГТ	0,636	0,502-0,739	p=0,028
ЩФ	0,628	0,511-0,734	p=0,05
Индекс Маддеря	0,619	0,508-0,720	p=0,058
Тромбоциты	0,566	0,456-0,702	p=0,3
Лейкоциты	0,571	0,460-0,677	p=0,27
Летальный исход			
Фосфатидилэтанол	0,711	0,616-0,795	p=0,001

Повторная госпитализация была достоверно связана с уровнем ФЭ (p=0,004), ГГТП (p=0,028), и ЩФ (p=0,05), для уровня тромбоцитов, лейкоцитов и значения индекса Маддеря не было получено достоверной связи. Летальный исход был достоверно связан с уровнем ФЭ (p=0,001). На рисунках 11 и 12 представлены ROC кривые зависимости повторной госпитализации и летального исхода от уровня ФЭ.

На основании результатов ROC анализа были рассчитаны отношения шансов (ОШ) повторной госпитализации и летального исхода у больных циррозом печени в течение 1 года (Таблица 25).

Для летальности достоверное значение ОШ отмечалось при повышении ФЭ более 340 нг/мл, ОШ=3,8(1,0-14,01); p=0,04. Повторная госпитализация у 27 (48%) при положительном тесте на ФЭ и летальность 11(19,6%), при отрицательном тесте на ФЭ госпитализация 9 (16,1%) летальность 8 (14,2%).

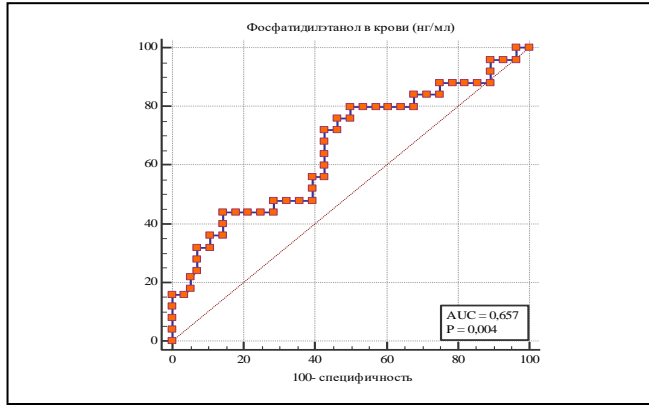


Рисунок 11 - ROC-зависимость между уровнем ФЭ и повторной госпитализацией

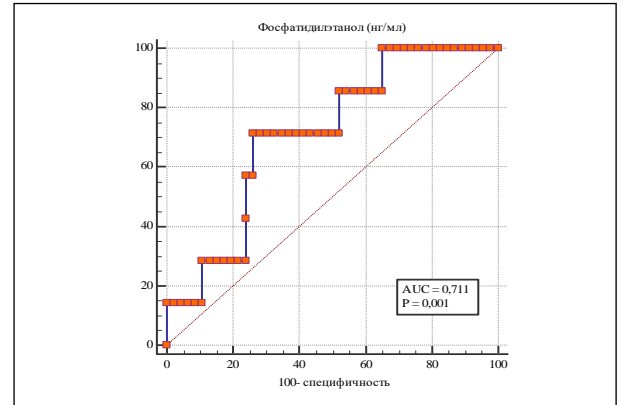


Рисунок 12 - ROC-зависимость между уровнем ФЭ и летальным исходом

Таблица 25 - Отношения шансов повторной госпитализации и летального исхода у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии в течение 1 года

Критерий	Отношение шансов (95%ДИ); достоверность
Повторная госпитализация	
Фосфатидилэтанол >340 нг/мл	4,86(2,0-11,8); p=0,0005
ГГТ>2,5 норм	2,81(1,1-7,17); p=0,03
АСТ >2 норм	1,58(0,65-3,8); p=0,231
ЩФ >2 норм	3,56(1,19-10,6); p=0,023
Летальный исход	
Фосфатидилэтанол >340 нг/мл	3,8 (1,0-14,01); p=0,04

ВЫВОДЫ

- У 66% (58,45-74,68; 95%ДИ) больных с алкогольным циррозом печени отмечается повышение фосфатидилэтанола более 20 нг/мл, что свидетельствует о факте преднамеренного употребления алкоголя в течение 2-х недель предшествующих госпитализации. У 42% из них отмечалось «значительное», у 58% «тяжелое» употребление алкоголя.
- Факт употребления алкоголя у больных циррозом печени отмечается у 36% с AUDIT 0 баллов и у 100% с AUDIT 16–19 баллов (p<0,05). Уровень фосфатидилэтанола не зависел от суммы баллов по шкале AUDIT. Чувствительность и специфичность факта употребления алкоголя для суммы баллов ≥ 8 баллов составляет 70,59% и 73,3% соответственно.
- Частота употребления алкоголя у больных циррозом печени по опроснику CAGE менее 2 баллов статистически не отличается от больных, набравших от 2 и более баллов, и составляет 71% и 63,5% соответственно. Уровень фосфатидилэтанола не зависел от суммы баллов по

опроснику CAGE. Чувствительность и специфичность факта употребления алкоголя для суммы баллов ≥ 2 составляет 58,8% и 80% соответственно.

4. У больных циррозом печени прием алкоголя не оказывает специфического влияния на основные биохимические показатели функции печени, за исключением активности ГГТ и уровня углеводдефицитного трансферрина, которые были статистически значимо выше у больных с установленным фактом употребления алкоголя.

5. Среди биохимических показателей функции печени наибольшей диагностической значимостью для алкогольного поражения печени обладает повышение уровня ГГТ >65 МЕ/л (диагностическая точность 77,3%, специфичность 65% чувствительность 75,5%), повышение ГГТ более 2 норм (диагностическая точность 70,4%, специфичность 82,9% чувствительность 37,7%), отношение ГГТ/ЩФ $>0,6$ (диагностическая точность 60,8%, специфичность 81,3% чувствительность 46,8%), $(\text{ГГТ}/\text{ГГТ}_{\text{норм}})/(\text{ЩФ}/\text{ЩФ}_{\text{норм}}) > 2,7$ (диагностическая точность 66,7%, специфичность 78,1% чувствительность 58,7%).

6. У больных с циррозом печени алкогольной этиологии риск повторной госпитализации увеличивается при повышении ГГТ $>2,5$ норм ОШ 2,81(1,1-7,17; ДИ 95%), $p=0,03$; повышение ЩФ >2 норм ОШ 3,56(1,19-10,16; ДИ 95%), $p=0,023$.

7. Фосфатидилэтанол обладает наибольшей прогностической значимостью для неблагоприятного течения цирроза печени. Риск госпитализации и летального исхода увеличивается при уровне фосфатидилэтанола более >340 нг/мл ОШ 4,86 (2,0-11,8; ДИ 95%), $p=0,0005$, и ОШ 3,8 (1,0-14,01; ДИ 95%), $p=0,04$ соответственно

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение опросников AUDIT и CAGE у больных циррозом печени ограничено, так как не полностью отражает факт и характер употребления алкоголя.

2. Установленные в настоящее время критерии оценки хронического потребления алкоголя по уровню углеводдефицитного трансферрина не применимы для больных циррозом печени, и их критические значения для данной категории больных требуют дальнейшего уточнения.

3. У больных с алкогольным циррозом печени для установления факта продолжающегося употребления алкоголя необходимо использовать определение прямого маркера употребления алкоголя – фосфатидилэтанола.

4. Больные алкогольным циррозом с уровнем фосфатидилэтанола более 340 нг/мл должны быть отнесены в группу риска по частоте госпитализации и летальному исходу.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Иконникова К. А.** и др. Дискуссионные возможности биохимических маркеров функции печени у пациентов с алкогольным циррозом печени // **Медицинский совет.** – 2022. – Т. 16. – №. 7. – С. 76-83.
2. **Иконникова К. А.** и др. Сравнение результатов теста AUDIT и лабораторного контроля фосфатидилэтанола в крови с целью определения характера потребления алкоголя у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии // **Российский психиатрический журнал.** – 2022. – №. 1. – С. 73
3. **Иконникова К. А.** и др. Фосфатидилэтанол как прогностический индикатор у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2022. – №. 7. – С. 61-67. [Scopus]
4. Bashilov A., Osipenko S., **Ikonnikova K.**, Kovaleva O., Izotov B., Nikolaev E., Kostyukevich Y. False Positive Results of Phosphatidylethanol (PEth) Quantitation in Dried Blood Spots (DBS): The Influence of Alcohol Vapors // *Separations.* – 2022. – Т. 9. – №. 9. – С. 250. [Scopus]
5. **Иконникова К. А.** и др. Клинико-диагностическое значение биомаркеров алкоголя // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2022. – №. 7. – С. 211-223. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUDIT - сокр. от The Alcohol Use Disorders Identification Test – тест на выявление расстройств, связанных с употреблением алкоголя

CAGE - сокр. от Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener – Сокращение, Раздражение, Вина, Потребность в алкоголе после пробуждения

MCV – сокр. от mean corpuscular volume - средний корпускулярный объем эритроцитов

АЛТ - аланинаминотрансфераза,

АСТ – аспаратаминотрансфераза,

ГГТ - гамма-глутамилтранспептидаза,

УДТ - углеводдефицитный трансферрин,

ФЭ - фосфатидилэтанол,

ЭГ - этилглюкуронид,

ЭС – этилсульфат.