

На правах рукописи

БОЛЬБАТ ГЕОРГИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ

**КЛИНИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ И МАРКЕРОВ
ФИБРОЗА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ставрополь – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Гейвандова Наталья Иогановна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, профессор кафедры

Официальные оппоненты:

Бессонова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», отделение гастроэнтерологии, заведующая отделением

Ефименко Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», заместитель генерального директора

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «06» октября 2026 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.070.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (355017, Ставрополь, ул. Мира, 310).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ по адресу: 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310 и на сайте www.stgmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент  **Долбня Светлана Викторовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Алкоголь-ассоциированные заболевания являются наиболее распространенной причиной возникновения и прогрессирования хронических видов патологии печени. Каждый год в мире в связи с злоупотреблением алкоголя умирает 3 млн человек, что составляет 5,3% всех смертных случаев, 13,5% из которых происходит в возрастной группе 20-39 лет (Organization WWH, 2022; EASL, 2018). Рост потребления алкоголя за последние 10 лет привел к увеличению экономической нагрузки на здравоохранение, ассоциированной с алкогольной болезнью печени (Jophlin L.L. et al., 2024). Алкогольная болезнь печени (АБП) и болезни, возникающие вследствие избыточного употребления алкоголя, значительно снижают производительность труда и способствуют возникновению ряда социальных проблем (Åberg F. et al., 2024). В США в 2022 году был подсчитан экономический ущерб от АБП, который оценивался в 31 миллиард долларов, и эта цифра потенциально может удвоиться к 2040 году (Julien J. et al., 2024). Около 2 миллиардов человек употребляют алкоголь во всем мире, более чем у 75 миллионов диагностированы заболевания, связанные с его потреблением, и этот контингент подвержен высокому риску развития алкоголь-ассоциированных заболеваний печени (Asrani S.K. et al., 2019). Тенденции в количестве употребляемого алкоголя тесно коррелируют с тенденциями роста общей смертности от заболеваний печени (Sheron N., 2016).

Клинические варианты АБП представлены стеатозом, стеатогепатитом и могут прогрессировать до тяжелого фиброза, цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), включают алкогольный гепатит (АГ) тяжелого течения с развитием острой или хронической печеночной недостаточности (Jophlin L.L. et al., 2023; Crabb D.W. et al., 2019). В настоящее время АБП является основным показанием для трансплантации печени в США и Европе (Terrault N.A. et al., 2024; Haldar D. et al., 2019).

Распространенность АБП, мировые тенденции к ее росту, высокие показатели экономического ущерба, вызываемые этой патологией, способность заболевания прогрессировать до стадий цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака определяют чрезвычайную актуальность темы исследования.

Степень разработанности темы исследования. Между потреблением алкоголя и АБП существует зависимость «доза-эффект», но только у части злоупотребляющих алкоголем людей развивается АБП, что указывает на важную роль генетических факторов в развитии заболевания (Schwantes-An T.H. et al., 2021; Whitfield J.B. et al., 2015). Предполагается влияние генетических полиморфизмов генов α -1 антитрипсина, *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7* и некоторых других (Hoang Y. et al., 2023; Zeng T. et al., 2015). И все же особое внимание клиницистов-исследователей направлено на изучение мутаций генов метаболизирующих алкоголь ферментов: алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы и «алкогольного» цитохрома P450 2E1.

Наиболее распространенный полиморфизм *ADH1B*2* оказывает влияние на активность энзима, индуцируя усиление метаболизма этанола, ускорение его элиминации, приводя к тяжелому похмельному синдрому (Bierut L.J. et al., 2013; Wall T.L. et al., 1996). Исследования показывают, что генетические вариации фермента алкогольдегидрогеназы (ADH) ассоциированы со сниженным риском развития алкоголизма у азиатских популяций, поскольку люди с аллелями **2 ADH* потребляют меньше алкоголя (Salman E., 2007; Tolstrup J.S. et al., 2009). Однако имеются и противоположные данные, указывающие на связь полиморфизма ADH с развитием заболеваний печени и выраженными нарушениями ее функции (Li D. et al., 2012).

Полиморфизм гена фермента альдегиддегидрогеназы (ALDH) *ALDH2*2* ведет к снижению активности фермента, накоплению в крови ацетальдегида и непереносимости алкоголя (Farres J. et al., 1994). Накопление ацетальдегида индуцируют повреждение клеток печени (Zakhari S., 2006; Crabb D.W. et al., 2019). Предполагают, что сочетание полиморфизмов *ALDH2*2* и *ADH1B*2* можно рассматривать как протективную комбинацию в развитии алкогольного ЦП (Hoang Y. et al., 2023).

При хроническом чрезмерном приеме алкоголя возникает индукция микросомального пути метаболизма этанола, участником которого является цитохром 2E1 (CYP2E1) (Leung T.-M. et al., 2013). Многие исследования демонстрировали, что гомозиготный генотип *CYP2E1 G-1293C c2/c2* связан с повышенным риском развития АБП в популяциях алкоголиков во многих странах по сравнению с алкоголиками без АБП (Zeng T. et al., 2015; Lakkakula S. et al., 2013; Malakar M. et al., 2014; Yu B.W. et al., 2015).

Данные о встречаемости разных генотипов алкоголь-метаболизирующих ферментов различаются и зависят от этнической принадлежности обследуемых и клинических форм АБП. В регионе Северного Кавказа подобные исследования не проводились.

Течение АБП часто протекает латентно вплоть до появления клинических признаков портальной гипертензии и декомпенсации функции печени. Такие пациенты имеют значительный риск развития неблагоприятных клинических событий и летальных исходов (Lackner C. et al., 2017; Angulo P. et al., 2015). В их профилактике значение имеет использование неинвазивных маркеров фиброза – как нетравматичных (сравнительно с биопсией печени) и доступных (относительно эластометрии) методик. Для диагностики продвинутого фиброза прямые биомаркеры фиброза (гиалуроновая кислота, ламинин, проколлаген III типа и коллаген IV типа) имеют преимущественную диагностическую ценность относительно косвенных показателей (APRI, FIB-4 и др.) (Thiele M. et al., 2018). Результаты прямых тестов позволяют оценить динамику фиброгенеза и демонстрируют корреляцию с выраженностью фиброза (Karsdal M.A. et al., 2020; Tsuchida T., Friedman S.L., 2017). Предпочтение для диагностики интенсивности фиброгенеза отдается коллагену III типа (Col III), а наиболее информативным тестом считается определение его N-концевого пропептида PIIINP (Daniels S.J. et al., 2019; Nielsen M.J. et al., 2015; Leeming D.J. et al., 2016).

Данные о взаимосвязи отдельных полиморфизмов генов ферментов, метаболизирующих алкоголь, и интенсивностью фиброгенеза в печени практически отсутствуют. Изучение этих зависимостей может внести вклад в понимание патогенетических механизмов АБП и поиск возможных путей терапевтического воздействия и прогрессирования заболевания. Полученные данные могут быть использованы для выделения групп риска неблагоприятного течения АБП, что является чрезвычайно актуальной клинической задачей.

Цель исследования. Изучить клиническое и прогностическое значение генов алкоголь-метаболизирующих ферментов и маркера фиброза проколлаген-III-пептида у больных алкогольной болезнью печени.

Задачи исследования.

1. Определить распространенность олигонуклеотидных полиморфизмов генов *ADH1B* Arg47His, *ALDH2* Glu504Lys и *CYP2E1* G-1293C у больных алкогольной болезнью печени.

2. Установить взаимосвязь изученных генетических полиморфизмов с основными клиническими и лабораторными синдромами при разных клинических вариантах алкогольной болезни печени.

3. Определить содержание проколлаген-III-пептида в крови у больных алкогольной болезнью печени и определить зависимость основных клинико-лабораторных синдромов патологии печени и выраженности фиброза от уровней РИПНР.

4. Изучить влияние полиморфизмов изученных генов на содержание РИПНР в крови пациентов с различными клиническими вариантами алкогольной болезни печени.

5. Оценить взаимосвязь полиморфизмов изученных генов и содержания в крови РИПНР на прогноз заболевания при различных клинических вариантах алкогольной болезни печени, выделить группы больных, имеющих риски неблагоприятных тяжелых исходов, включая развитие гепатоцеллюлярного рака для дифференцированного подхода к лечебной тактике и формирования групп риск-ориентированного мониторинга.

Научная новизна исследования. Впервые одновременно изучены встречаемость олигонуклеотидных полиморфизмов генов *ADH1B*, *ALDH2*, *CYP2E1* параллельно с уровнями в крови РИПНР в региональной популяции пациентов с различными клиническими вариантами алкогольной болезни печени.

Впервые продемонстрировано, что тяжелое течение АГ ассоциировано чаще с гетерозиготным генотипом c1/c2 и аллелем c2 гена *CYP2E1*, чем в группе здоровых, что демонстрирует важность роли митохондриального метаболизма алкоголя при потреблении чрезмерных количеств спиртных напитков.

Впервые доказано, что при алкогольном ЦП частота долей генотипа гена *ADH1B* *1/*2 выше, чем у пациентов с АГ тяжелого течения, распространенность минорного аллеля *2 выше относительно здоровых лиц, а генотип c1/c2 и аллель c2 *CYP2E1* преобладают при ЦП класса В относительно больных циррозом класса А по Чайлд-Пью, демонстрируя генетическую детерминированность прогрессирования патологии печени.

Впервые обнаружено, что при тяжелом АГ на фоне сформировавшегося цирроза печени и АГ у больных без ЦП содержание в крови РПНР не различалось, имело прямую корреляцию с активностью и тяжестью заболевания, что отражало активность патологического процесса в печени. Показано, что содержание РПНР в крови более 17 нг/мл может служить предиктором неблагоприятного исхода алкогольного гепатита.

Впервые доказано, что у больных АГ тяжелого течения присутствие аллеля *c2* ассоциировано с более высокими показателями РПНР, чем при генотипе *c1/c1 CYP2E1*.

Впервые выявлено, что у пациентов алкогольным ЦП содержания биомаркера фиброза РПНР в крови имеет максимальные уровни при циррозе печени классов В и С по Чайлд-Пью и находится в прямой корреляции с активностью АсАТ. Доказано, что при ЦП уровень РПНР не прогнозирует выживаемость больных, но отражает общую тяжесть заболевания. Впервые доказана взаимосвязь повышенных уровней в крови РПНР у больных ЦП с наличием генотипов *ADH1B* *1/*2 и *CYP2E1* *c1/c2*.

Впервые выявлена положительная корреляционная зависимость 5-летнего риска развития гепатоцеллюлярного рака при алкогольном ЦП с плазменным уровнем РПНР, что определяет необходимость формирования групп пациентов, подлежащих риск-ориентированному наблюдению.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Комплексное изучение полиморфизмов гена *ADH1B* Arg47His, *CYP2E1* G-1293C и содержания РПНР крови пациентов с АБП, обнаружение различий, полученных данных при разных клинических вариантах заболевания и зависимости от стадии фиброза печени углубляют знания о факторах, вызывающих прогрессирования алкогольной болезни печени.

Доказанные факты преобладания аллеля *2 гена *ADH1B* у больных алкогольным ЦП относительно здоровых лиц, тенденции к большим долям генотипа *1/*2 и аллеля *2 при ЦП класса С по Чайлд-Пью сравнительно с циррозом класса А, а также преобладания генотипа *c1/c2* и аллеля *c2* при циррозе класса В относительно класса А вносят вклад в понимание генетической детерминированности прогрессирования фиброгенеза в печени.

Выявленная зависимость содержания РПНР в крови пациентов с активностью АсАТ и ГГТ при АГ тяжелого течения и от активности АсАТ при ЦП допускают возможность применять данный биомаркер фиброза как дополнительный критерий активности патологического процесса в печени.

Установленные зависимости при тяжелом алкогольном гепатите уровня РПНР более 17 нг/мл и наличие минорного аллеля *c2* гена *CYP2E1* с индексом Мэддрэя позволяет использовать эти показатели как дополнительные предикторы неблагоприятного исхода заболевания.

Доказанное наличие наиболее высоких уровней РПНР в крови пациентов с алкогольным ЦП классов В и С по Чайлд-Пью позволяют рекомендовать данный показатель как эффективный неинвазивный биомаркер фиброза.

Выявленный факт зависимости показателя 5-летнего риска развития гепатоцеллюлярного рака от плазменного уровня РПНР позволяет

формировать группы для риск-ориентированного мониторинга с целью раннего выявления ГЦР.

Методология и методы исследования. Работа представляет собой прикладное проспективное научное исследование, методологической основой которой явились труды отечественных и зарубежных исследователей, посвящённые вопросам патогенеза АБП, сведениям о механизмах токсического влияния этанола на печень, роли генетической предрасположенности, значения неинвазивных биомаркеров в определении стадии фиброза печени. Исследование привело к решению актуальной задачи оптимизации лечебно-диагностических мероприятий, достигаемой путем определения специфических генетических и биологических маркеров, позволяющих прогнозировать неблагоприятное течение и прогрессирование АБП у пациентов.

Объект исследования составили 97 пациентов с алкогольной болезнью печени и 144 практически здоровых добровольца. Предметом исследования явились генетические и биологические маркеры, используемые для диагностики прогрессирования АБП. Применялись общенаучные методы эмпирического исследования (наблюдение, измерение, сравнение), специализированные медицинские (физикальные, лабораторно-инструментальные методики, сбор биологических образцов, иммуноферментный анализ РИИПР, генетический анализ полиморфизмов генов *ADH1B* Arg47His, *ALDH2* Glu504Lys и *CYP2E1* G-1293C). Полученные данные обработаны методами статистического анализа.

Локальный этический комитет СтГМУ одобрил работу перед началом исследования.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Отсутствие различия генотипов генов *ADH1B* Arg47His между пациентами с алкогольной болезнью печени и здоровыми лицами, большая встречаемость генотипа c1/c2 гена *CYP2E1* G-1293C и минорного аллеля c2 при алкогольной болезни печени относительно группы контроля, отсутствие полиморфизмов гена *ALDH2* Glu504Lys при алкогольной болезни печени.

2. Различие встречаемости генотипов между клиническими вариантами АБП: увеличение долей генотипа c1/c2 и аллеля c2 гена *CYP2E1* при алкогольном гепатите тяжелого течения сравнительно со здоровыми лицами, большие показатели долей генотипа *ADH1B* *1/*2 у больных циррозом печени относительно больных с тяжелым алкогольным гепатитом и аллеля *2 сравнительно со здоровыми, преобладание частоты генотипа c1/c2 и аллеля c2 гена *CYP2E1* при циррозе печени класса В относительно пациентов класса А.

3. Повышение содержания в крови пациентов с алкогольной болезнью печени РИИПР с максимальными значениями при тяжелом алкогольном гепатите и циррозе печени, отсутствие различий в плазменных концентрациях РИИПР у пациентов с алкогольным гепатитом на фоне сформировавшегося цирроза и у больных без цирроза печени.

4. Зависимость уровней РИИПР у пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом от тяжести заболевания и наличия холестатического синдрома, возможность прогнозирования неблагоприятного исхода при концентрации

РПНР в сыворотке крови более 17 нг/мл. Взаимосвязь минорного аллеля с2 гена *CYP2E1* с высокими показателями РПНР при тяжелом алкогольном гепатите.

5. Прямая зависимость содержания в крови РПНР от активности и тяжести цирроза печени, а также связь с гетерозиготными генотипами *ADH1B* *1/*2 и *CYP2E1* с1/с2.

6. Высокий 3-х и 5-летний риск развития гепатоцеллюлярного рака при алкогольном циррозе печени, предполагающий необходимость выделения групп для риск-ориентированного наблюдения.

Степень достоверности исследования. Успешность и надежность данного исследования обусловлены комплексом факторов: достаточный объем выборки и ее корректное формирование, что явилось основой для репрезентативных выводов; задействование современных и высокоинформативных методов диагностики, позволяющих получить максимально полные и точные данные; примененными методами математической обработки данных, полностью соответствующих их характеру, что гарантирует корректный анализ и достоверность полученных результатов. Для статистической обработки полученных данных были задействованы следующие программы: «Microsoft Office Excel 2010» (с модулем «Attestat 10.5.1»), «IBM SPSS Statistics 21».

Выводы и практические рекомендации, представленные в работе, являются логически обоснованными и непосредственно следуют из эмпирических данных.

Личный вклад автора. Исследователь самостоятельно осуществил поиск патентной информации, провел обзор научной литературы, определил приоритетное научное направление, сформулировал цели и задачи исследования, установил критерии отбора участников исследования, а также разработал методологию и дизайн исследования. Пациенты с АБП были отобраны и включены в исследование лично автором. Диссертант осуществлял анкетирование пациентов с целью диагностики алкогольной зависимости, анализировал клинику, результаты лабораторно-инструментальных исследований, вносил полученные данные в индивидуальные регистрационные карты. Диссертант лично мониторировал пациентов с АГ и ЦП в течение 7 лет. Путем статистической обработки и систематизации полученных данных, а также их сопоставления с существующей научной литературой, исследователь смог сделать обоснованные выводы и сформулировать практические рекомендации. Разделы диссертации, написанные автором, легли в основу успешного внедрения этих рекомендаций в клиническую практику. Авторский вклад является определяющим в публикациях и докладах, где были представлены результаты работы, свидетельствующие о существенном личном вкладе диссертанта в исследование.

Практическое использование полученных результатов. Полученные диссертантом результаты исследования используются в практической деятельности отделений ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая

больница» г. Ставрополя и ГАУЗ «Городская поликлиника № 3» г. Ставрополя. Данные диссертационной работы применяются в материале лекций и практических занятий со студентами, клиническими ординаторами, врачами и аспирантами кафедры госпитальной терапии и со студентами, клиническими ординаторами, врачами и аспирантами кафедры госпитальной терапии и кафедры поликлинической терапии Ставропольского государственного медицинского университета.

Публикации и апробация работы. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации («Медицинский алфавит», 2024; «Вестник Дагестанской государственной медицинской академии», 2024; «Медицинский вестник Северного Кавказа», 2025).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Международном молодежном форуме, посвященном 85-летию СтГМУ «Неделя науки – 2023» (Ставрополь, 2023), на XXIX ежегодном международном конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2025), на XXX Юбилейном российском гастроэнтерологическом Конгрессе (Москва, 2024), XVIII и XX Национальных Конгрессах терапевтов, (Москва, 2023, 2025), на совместном заседании кафедр госпитальной терапии и факультетской терапии (Ставрополь, 2025).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1-3.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы и 20 рисунков, 3 клинических наблюдений. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов исследования, 2 глав собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 228 источников, из которых 15 отечественных и 213 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Обследовано 97 пациентов с АБП, находившихся на обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница». Мужчин было 67 чел. (69,1%), женщин – 30 (30,9%). Возраст больных составил $48,5 \pm 9,9$ лет с колебанием от 27 до 70 лет. Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет; наличие алкогольной зависимости, выявленное при опросе и анкетировании с помощью теста «AUDIT» и анкеты-опросника «CAGE»; употребление алкоголя более 14 стандартных доз алкоголя в неделю для мужчин и 7 стандартных доз для женщин; наличие клинических признаков алкоголизма: гиперплазия околоушных желез, телеангиэктазии, капиллярная

сеть в области декольте, контрактура Дюпюитрена, гепатомегалия; наличие лабораторно-инструментальных признаков АБП: макроцитоз и гиперхромия эритроцитов, высокий уровень ГГТ, коэффициент де Ритиса >1 ; повышение безуглеводистого трансферрина в крови; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии невключения: присутствие маркеров гепатотропных вирусов: наличие anti-HCV, HBsAg; лекарственное поражение печени; аутоиммунные болезни печени; болезни накопления печени; онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе; очаговые образования в печени и/или высокие уровни АФП; алиментарное ожирение – пациенты с ИМТ >30 .

По типу выполненной работы это было открытое проспективное исследование.

На основании результатов анкетирования, клинико-лабораторного, инструментального исследований АБП была диагностирована у 97 пациентов. Стеатоз печени диагностировали у 12 пациентов, АГ у 11, сформировавшийся ЦП у 74 больных. У 16 больных со сформированным циррозом имелась клиника алкогольного гепатита. Все 27 случаев АГ (на фоне сформировавшегося ЦП и без цирроза) характеризовались тяжелым течением, поэтому эти пациенты рассматривались совместной группой.

Контрольная группа состояла из 144 здоровых добровольцев. Эта группа была сопоставима с больными по полу и возрасту: женщин было 49 (34%), мужчин – 95 (66%), средний возраст составил $45,7 \pm 4,9$ лет. Участники контрольной группы не употребляли алкоголь в гепатотоксических дозах.

Всем пациентам проводили анкетирование с помощью опросников «AUDIT» (Alcohol Use Disorders Inventory Test) и «CAGE». По результатам тестирования у включенных в исследование пациентов результаты по опроснику «CAGE» составили $2,27 \pm 1,11$ баллов (2 балла свидетельствуют об эпизодическом пьянстве, 3 – о систематическом употреблении алкоголя, 4 – о приближающейся или сформировавшейся алкогольной зависимости). По данным опросника «AUDIT» результат оказался 12 (8 – 18 баллов) – при результате ≥ 8 баллов считается, что человек злоупотребляет алкоголем, 16-19 баллов – употребляет алкоголь в опасных дозах, а при 20-40 баллах у пациента имеется высокая вероятность алкогольной зависимости и его надо направить к наркологу.

Жалобы пациентов зависели от клинического варианта АБП. При стеатозе печени отмечалась астеническая симптоматика (слабость и быстрая утомляемость) – 75% больных, дискомфорт в правом подреберье, иногда вздутие живота и жалобы диспепсического характера. При АГ тяжелого течения присоединялись симптомы печеночной энцефалопатии (89%), геморрагический синдром (66,7%) в виде носовых кровотечений, гематом (в том числе, постинъекционных), меноррагий у женщин и геморроидальных кровотечений. Все больные с тяжелым АГ жаловались на вздутие живота, а у 19 из них выявлялся асцит. Кожный зуд, как проявление холестаза, беспокоил 17 чел. Жалобы пациентов с ЦП зависели от класса цирроза по шкале Чайлд-Пью. Астенизацию отмечали 86,2% пациентов, нарушение сна 43,1% пациентов,

проявление геморрагического синдрома – 41,4%, отечность нижних конечностей – 37,9% больных. 50 пациентов отмечали упорное вздутие живота, но только у половины из них (43,1% от общего количества больных ЦП) выявлялся асцит различной выраженности.

Объективная симптоматика при АБП также зависела от клинического варианта болезни. При стеатозе печени иктеричность кожи и склер наблюдали только у двух пациентов, в то время как при АГ тяжелого течения желтуха присутствовала у всех больных, а в случаях цирроза у 74,1% пациентов. Кожные печеночные знаки (телеангиэктазии, пальмарная эритема и др.) имелись у 75% пациентов со стеатозом, у всех больных с АГ и у 39 (67,2%) пациентов с ЦП. Расчесы на коже видели у 17 чел. с АГ и 19 чел. с ЦП. Проявления геморрагического синдрома на коже (петехии, подкожные кровоизлияния) наблюдали у 18 пациентов с тяжелым АГ и 23 пациентов с ЦП. Гепатомегалия определялась у всех пациентов с АГ и стеатозом, а при ЦП в 5 случаях печень пальпировать не удавалось, так как ее размеры были уменьшены. Увеличенную селезенку удавалось пропальпировать у 26 (96,3%) больных АГ и в 49 (84,4%) случаев ЦП. При циррозе спленомегалия была у всех пациентов, однако селезенку не всегда пальпировали из-за наличия асцита. Асцит той или иной степени выраженности имелся у 19 чел. с АГ и у 34 больных ЦП. У 12 больных АГ и 22 ЦП имелись еще и отеки/пастозность нижних конечностей.

Данные лабораторных исследований среди всех пациентов различались в зависимости от клинической группы. В группе с алкогольным стеатозом печени активность аминотрансфераз практически не отличались от нормы, но отмечался повышенный уровень ГГТ – $64,7 \pm 2,4$ Ед/л.

При АГ тяжелого течения наблюдались значительные нарушения показателей общего анализа крови (макроцитоз и гиперхромия эритроцитов), у 6 пациентов отмечался снижение гемоглобина ниже 100 г/л, у 20 пациентов (74%) нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, у 11 больных имелась тромбоцитопения (у 6 чел. тромбоциты были $< 100 \times 10^9$ /л, из них у 4 пациентов – $< 50 \times 10^9$ /л). У больных с тромбоцитопенией АГ развивался на фоне ЦП. При АГ наблюдали выраженную гипербилирубинемия, как за счет ГЦН, так и синдрома холестаза. Активность аминотрансфераз была значительно повышена, причем медиана АсАТ (156,0 (65,0 – 183,0) Ед/л) в 3 раза превышала медиану АлАТ (52,0 (32,0 – 77,7) Ед/л), отмечались также высокие уровни ГГТ – 405,0 (182,0 – 559,0) Ед/л. Синдром холестаза наблюдали у 17 чел. с АГ. Отражением ГЦН явилась гипоальбуминемия (33,0 (28,4 – 38,0) г/л) и повышение ПВ (15,7 (12,0 – 18,0) сек). Содержание холестерина в крови пациентов с АГ колебалось от низкого уровня при тяжелой ГЦН до повышенных при холестазе. Уровень СРБ был повышен (23,2 (13,8 – 44,3) мг/л), как проявление МВС. 9 чел. среди наших пациентов с АГ отмечалось значение индекса Мэддрей (MDF) более 32.

У 12 пациентов с ЦП отмечалось снижение гемоглобина ниже 100 г/л. У этих лиц имелись клинические признаки геморрагического синдрома, в анамнезе отмечались кровотечения (маточные у женщин, геморроидальные,

кровотечения из варикозных вен пищевода). У 42 (72,4%) пациентов отмечалась тромбоцитопения, при этом уровень тромбоцитов от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$ был у 21 чел., а ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ – у 6 больных. У 11 чел. (18,8%) выявляли лейкопению за счет гиперспленизма. Показатели общего (38,6 (24,1 – 55,2) мкмоль/л) и прямого билирубина (16,2 (9,8 – 32,0) мкмоль/л) были повышены, но были ниже, чем при АГ ($p=0,0002$). Активность ГГТ была ниже, чем у пациентов с тяжелым АГ ($p=0,00008$). Отмечалась относительно больных АГ и меньшая активность аминотрансфераз: АлАТ – 27,5 (18,3 – 46,9) Ед/л и АсАТ – 47,1 (33,7 – 82,8) Ед/л. Параметры белковосинтетической функции печени (общий белок, альбумин, ПВ и фибриноген) не отличались от соответствующих показателей при АГ, однако отмечались более низкие уровни холестерина ($p=0,03$) и ТГ ($p=0,002$), чем при АГ.

По данным УЗИ у больных стеатозом выявляли увеличение размеров печени и признаки жировой дистрофии печеночной ткани без признаков портальной гипертензии. У всех пациентов с АГ находили гепатомегалию, в 96,3% случаев спленомегалию, у 19 больных имелась свободная жидкость в брюшной полости. При ЦП гепатомегалию регистрировали у 53 больных, спленомегалию – у 49 чел., у 34 чел. – асцит, у всех пациентов отмечали также расширение диаметра сосудов портальной системы.

При ЭГДС варикозное расширение вен пищевода было выявлено у 70 чел. (72,1%). При этом 1-я степень варикоза по Шерцингеру А.Г. выявлялась у 34 (35%) пациентов, 2-я степень – у 22 (22,7%) чел., 3-я степень – у 14 (14,4%) чел. У 12 пациентов в анамнезе имели место кровотечения из вен пищевода, в 7 случаях ранее проводилось лигирование варикозных вен.

Эластометрия печени у больных с алкогольным стеатозом показала плотность печени 5,5 (4,8 – 6,4) кПа. У пациентов с ЦП во всех случаях показатели эластометрии превышали 12,5 кПа. В случаях тяжелого АГ метод эластометрии не всегда был применим, так как наличие высоких показателей аминотрансфераз (>5 норм) делает результаты исследования некорректными.

По данным неинвазивного теста фиброза FIB-4 при стеатозе печени его значения составили 1,56 (0,95 – 2,13), но у 7 чел. уровень FIB-4 был выше границы показателя минимального фиброза 1,45 и оказывался в «серой зоне», не достигая критерия тяжелого фиброза 3,25. В группе АГ 24 пациента имели показатели FIB-4 выше 3,25, а при алкогольном ЦП все пациенты имели значительное повышение значения этого индекса – 4,6 (2,8 – 9,0).

Пункционная биопсия печени выполнялась 7 пациентам с алкогольным стеатозом и 15 пациентам с ЦП с целью верификации диагноза. При АГ биопсию не проводили из-за наличия высоких рисков процедуры.

У пациентов с АБП из сопутствующей патологии встречались заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Все заболевания у пациентов были вне периода обострения и в стадии компенсации.

Все пациенты при поступлении в стационар получали лечение согласно действующим клиническим рекомендациям. Кроме того, пациентам

проводилась в случаях необходимости консультация врача-нарколога, а также объясняли жизненную необходимость дальнейшей абстиненции.

Забор крови для выполнения специальных методов исследования производился у больных из кубитальной вены в утренние часы строго натощак. Генетические полиморфизмы Arg47His в гене *ADH1B*, Glu504Lys в гене *ALDH2* и G-1293C (c1/c2) в гене *CYP2E1* определяли методом ПЦР-анализа «SNP-ЭКСПРЕСС» с помощью набора реагентов «Литех» (Россия). Для анализа выделяли ДНК из лейкоцитов цельной крови. Разделение продуктов амплификации проводили в 3% агарозном геле методом горизонтального электрофореза. Содержание РИИП в плазме крови определяли методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем «Cloude-Clone Corporation» (США).

Полученные результаты были статистически обработаны с помощью компьютерных программ «Microsoft Office Excel 2010» с встроенной подпрограммой «Attestat 10.5.1», «IBM SPSS Statistics 21». У групп с нормальным распределением данных при сравнительном анализе применяли критерий Стьюдента, при ненормальном распределении данных использовали U-критерий Манна-Уитни. Для оценки различий в долях генотипов между группами использовался критерий χ^2 . Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Анализ корреляционных зависимостей проводили с определением критерия Спирмэна. Применяли ROC-анализ с построением ROC-кривой для вычисления оптимального значения величины порога отсечения. Диагностическую ценность признаков определяли в % их чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной предсказательной ценностью, точностью – Sp, Se, NPV, PPV, Ac. Для определения степени риска изучали отношение шансов – ОШ и его 95% доверительный интервал.

Результаты исследований

Мы выявили, что частота встречаемости генотипов гена *ADH1B*, а также аллелей *1 и *2 у пациентов с АБП не выявила статистически значимых отличий от таковых в общей популяции, выявленная частота генотипов и аллелей не находилась в зависимости от возрастных характеристик или половой принадлежности исследуемых пациентов. У пациентов с АБП мутантный аллель *2 встречался только в гетерозиготном состоянии, тогда как в контрольной группе у 2-х чел. мы наблюдали гомозиготный генотип *2/*2. Эти результаты согласуются с другими данными о распространенности генотипов *ADH1B* в кавказской (белая раса) популяции людей, не злоупотребляющих алкоголем (Bierut L.J. et al, 2012; Vatansever S. et al, 2015). Наличие генотипа *ADH1B**1/*1 повышает переносимость алкоголя и склонность к алкоголизму [Ramtel R. et al, 2023].

Был проведен анализ частот генотипов гена *ADH1B* и аллелей в разных клинических подгруппах больных АБП относительно здоровых лиц (табл. 1).

Тенденция к увеличению частоты гетерозиготного генотипа *1/*2 при алкогольном ЦП оказалась статистически не значима – $p = 0,068$, однако минорный аллель *2 гена *ADH1B* чаще встречался у пациентов с ЦП, чем у здоровых. В остальных группах пациентов частоты генотипов и аллелей

ADH1B не отличались от группы контроля. При этом оказалось, что гетерозиготный генотип *1/*2 при ЦП наблюдался чаще, чем у больных с АГ. При АГ распределение генотипов и аллелей гена *ADH1B* не различалось при разных значениях индекса Мэддрея. Однако здесь могло оказать влияние небольшое количество человек в каждой подгруппе – у 9 чел. с АГ значение MDF было > 32, а у 18 пациентов показатель MDF не превышал 32. Среди наших пациентов была отмечена тенденция к большей распространенности генотипа *1/*2 и минорного аллеля *2 при наличии класса С цирроза печени относительно компенсированного цирроза. Но статистической значимости этих различий не было.

Таблица 1 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма Arg47His гена *ADH1B* у пациентов с различными клиническими вариантами АБП и у здоровых лиц

Генотипы и аллели	Здоровые лица (n=144)	Стеатоз (n=12)	АГ (n=27)	Цирроз печени (n=58)
Генотипы <i>ADH1B</i> Arg47His				
*1/*1	0,86 (n=124)	0,83 (n=10)	0,92 (n=25)	0,71 (n=41)
*1/*2	0,13 (n=18)	0,17 (n=2)	0,08 (n=2)	0,29* (n=17)
*2/*2	0,01 (n=2)	0	0	0
Аллели				
*1	0,93 (n=266)	0,92 (n=22)	0,96 (n=52)	0,85 (n=99)
*2	0,07 (n=22)	0,08 (n=2)	0,04 (n=2)	0,15** (n=17)

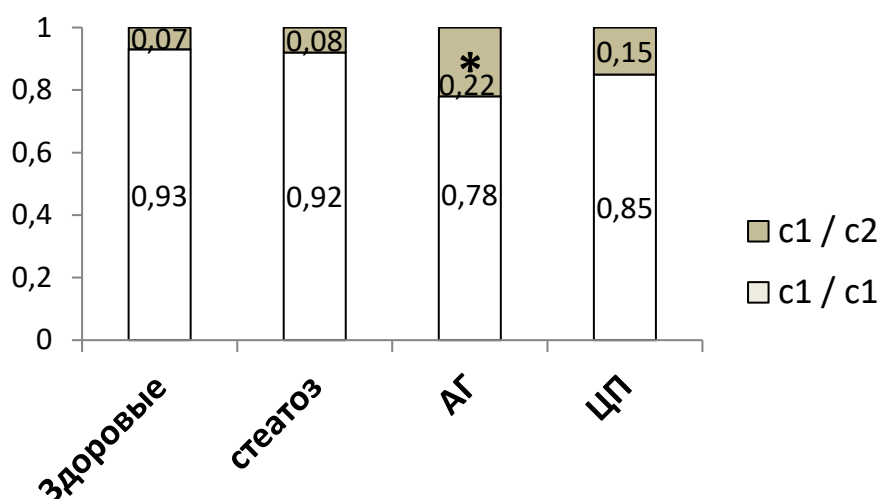
Примечание: * - $p = 0,048$ по сравнению с АГ; ** - $p = 0,049$ по сравнению с группой здоровых лиц

Мы не обнаружили у наших больных полиморфизма гена *ALDH2* Glu504Lys. Среди здоровых лиц у одного обследованного найден генотип *1/*2. Это не позволило проводить анализ данных по этому гену. Наши данные соответствуют результатам других исследователей среди популяции белой расы. Так у всех злоупотребляющих алкоголем лиц и у непьющих людей в 100% находили только генотип *1/*1 *ALDH2* (Vatansever S. et al., 2015). Среди азиатов же наблюдается значительная распространенность генотипа *ALDH2**2 и аллель *2 (Hoang Y.T.T. et al., 2023).

Гетерозиготный генотип c1/c2 гена *CYP2E1* регистрировали при АБП чаще относительно группы контроля (0,16 vs 0,07; $p = 0,033$), соответственно преобладала и доля минорного аллеля c2 (0,08 vs 0,03; $p = 0,038$). Фермент

CYP2E1 играет важную роль в реализации микросомального пути метаболизма этанола. При хроническом злоупотреблении алкоголем может происходить индукция активности *CYP2E1*, способствуя гиперпродукции АФК, оксидативному стрессу и цитолизу (Leung T.-M. et al., 2013). Доли генотипов и аллелей гена *CYP2E1* не зависела от возраста и пола пациентов.

Анализ отдельных групп пациентов показал, что при стеатозе никаких отличий в распределении генотипов *CYP2E1* от группы здоровых не было (рис. 1). В группе пациентов с АГ генотип *c1/c2* выявлялись чаще, чем в группе контроля. Это касалось и минорного аллеля *c2* – (0,11 vs 0,03; $p = 0,32$). Очевидно, при употреблении больших количеств алкоголя, вызывающих АГ, имеется повышенная индукция *CYP2E1*, возрастает роль микросомального пути метаболизма этанола, и наличие мутантного аллеля *c2* в этой ситуации, вносит негативный вклад в патогенез заболевания. При этом мы выявили тенденцию к большей частоте мутаций гена *CYP2E1* наиболее тяжелых вариантах АГ (MDF > 32). Эта недостоверность очевидно была обусловлена небольшим количеством пациентов в подгруппах. Наши больные АГ, имеющие аллель *c2* *CYP2E1*, имели генотип *ADH1B*1/*1* / *ALDH2*1*1* / *CYP2E1* (*c1/c2*), что предполагало хорошую генетически детерминированную переносимость алкоголя в комбинации с полиморфизмом *CYP2E1*.



Примечание: * - $p = 0,032$ по сравнению с группой контроля.

Рисунок 1 – Распространенность долей генотипов гена *CYP2E1* G-1293C (*c1/c2*) у здоровых и больных с различными клиническими вариантами АБП

При ЦП распределение генотипов *CYP2E1* и аллелей *c1* и *c2* не отличались от показателей контрольной группы. При этом анализ зависимости частоты встречаемости генотипов и аллелей от класса цирроза печени по шкале Чайлд-Пью показал, что гетерозиготный генотип *c1/c2* преобладал среди пациентов с ЦП класса В относительно цирроза класса А – 0,15 vs 0,09 ($p = 0,011$). Такая же зависимость была выявлена относительно минорного аллеля *c2* – 0,12 vs 0,04 ($p = 0,01$). При ЦП класса С по Чайлд-Пью подобная разница с пациентами класса А оказалось статистически незначимой. Вероятно это было вызвано меньшим

количеством больных в группе с классом С (21 чел.) сравнительно с классом В (26 чел.).

В нашем исследовании комбинация неблагоприятных генотипов *ADH1B* (*1/*2) и *CYP2E1* (c1/c2) была зарегистрирована только у четырех человек. Все эти пациенты имели цирроз печени.

Выбор надежных маркеров фиброза является важной клинической задачей. Мы выбрали в качестве биомаркера метаболизма соединительной ткани в печени определение уровня РИИНР в крови. У пациентов с АБП было отмечено повышение в крови уровней РИИНР – 10,8 (8,4 – 14,5) нг/мл относительно лиц группы контроля – 5,7 (3,6 – 8,9) нг/мл ($p = 0,0000006$). Концентрация РИИНР в крови не зависела от возраста и пола пациентов. При этом степень повышения маркера была различной при разных клинических вариантах АБП (табл. 2).

У больных алкогольным стеатозом концентрация РИИНР в крови возрастала в меньшей степени сравнительно с остальными группами АБП, превышая, тем не менее, нормальные значения. В группе со стеатозом печени показатели печеночной плотности, определяемые эластометрией, не были выше уровней фиброза F 0-1 по METAVIR. Однако была выявлена тенденцию к повышению данного пептида при показателях индекса FIB-4 более 1,45 – у 7 пациентов «серой зоны». Небольшое превышение нормы для показателя РИИНР у больных со стеатозом отражает незначительную выраженность фиброза и возможность его обратного развития.

Таблица 2 – Содержание РИИНР в крови пациентов с различными клиническими вариантами АБП (Ме (Q1- Q3))

Группы обследуемых	n	РИИНР (нг/мл)	p
Стеатоз	12	7,5 (5,6 – 10,6)	0,037
АГ	11	16 (12,1 – 16,7)	0,000004
ЦП	58	9,8 (7,5 – 12,4)	0,000038
ЦП / АГ	16	16,5 (15,1 – 17,8)	0,00000025
Здоровые лица	22	5,7 (3,6 – 8,9)	

Примечание: p – достоверность относительно группы здоровых лиц, критерий Манна-Уитни

При АГ отмечались наибольшие значения РИИНР, что значительно превышало как подобные показатели контрольной группы, так и уровни больных с алкогольным стеатозом и ЦП. При этом, поскольку уровни РИИНР у пациентов с АГ без цирроза и у пациентов с АГ на фоне сформированного ЦП не демонстрировали различий ($p=0,11$), обе эти группы были объединены для дальнейшего анализа – группа АГ + ЦП / АГ (27 чел.). Максимально повышенные уровни маркера фиброза при тяжелом АГ являются свидетельством активного некро-воспалительного процесса в печени и способны быть дополнительным клиническим критерием активности и предиктором исходов заболевания. Предполагают, что здесь имеет значение дисбаланс в обмене коллагена: преобладание его продукции над распадом при выраженном воспалении (Thiele M., et al., 2021).

Имелась прямые корреляционные зависимости между содержанием в крови РИПНР и уровнем АсАТ ($r_s=0,49$), а также активностью ГГТ ($r_s=0,38$), но не с активностью АлаАТ.

У пациентов с АГ и холестатическим синдромом (17 чел.) уровень РИПНР оказался равным 17,1 (15,1 – 17,55) нг/мл, а у пациентов без холестатического синдрома ($n = 10$) был ниже – 15,2 (12,1 – 16,7) нг/мл, $p = 0,033$. При этом холестатический синдром отмечался у наиболее тяжелых пациентов.

У 9 пациентов со значением $MDF>32$ уровень РИПНР был выше, чем у остальных больных (рис. 2), что дополнительно характеризовало тяжесть пациентов с высоким индексом Мэддрея. Дальнейший мониторинг больных с АГ показал, что летальность в группе с $MDF>32$ в течение 2-х лет достигла 40,7%. Мы определили с помощью ROC-анализа пороговый уровень в крови РИПНР, который можно было бы считать прогностическим критерием дальнейшего неблагоприятного исхода. Оказалось, что при содержании в крови РИПНР выше 17,0 нг/мл неблагоприятный исход более вероятен, и, следовательно, уровень изучаемого биомаркера фиброза может служить дополнительным предиктором летальности (табл. 3).

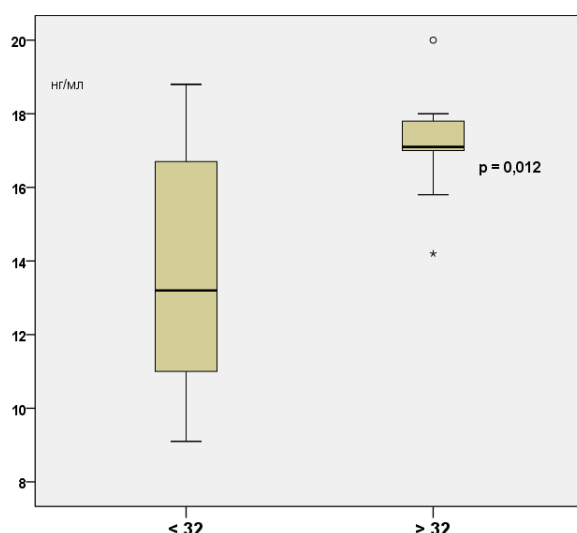


Рисунок 2 – Содержание РИПНР у пациентов с алкогольным гепатитом в зависимости от значения индекса Мэддрея

Таблица 3 – Прогностическая значимость уровней РИПНР в крови больных АГ для прогнозирования неблагоприятного исхода

Пороговый уровень	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Ac (%)
РИПНР $\geq 17,0$ нг/мл	72,7	75,0	66,6	80,0	74,0

У пациентов с ЦП плазменный уровень РИПНР был выше не только показателя здоровых, но и пациентов со стеатозом печени ($p=0,034$). При ЦП, также как и при АГ, была выявлена положительная корреляция между содержанием в крови РИПНР и активностью АсАТ ($r_s=0,41$), но, в отличие от

АГ, не выявлялась корреляция с активностью ГГТ. Концентрация РПНР демонстрировала увеличение по мере прогрессирования цирроза печени, достигая следующих значений: класс А – 7,0 (5,4 – 7,0) нг/мл; класс В – 9,3 (10,4 – 12,4) нг/мл; класс С – 11,6 (8,1 – 12,95) нг/мл. При этом показатели пациентов с ЦП класса В превышали соответствующие значения больных циррозом класса А с достоверностью $p = 0,001$, а при классе С у пациентов – $p = 0,0001$. В то же время, уровни в крови данного биомаркера фиброза между пациентами с классами по Чайлд-Пью В и С не различались – $p > 0,05$.

Мы наблюдали наших пациентов с 2017 г. по 2024 г. Продолжительность жизни в группе с ЦП от момента их включения в протокол исследования составила $2,9 \pm 1,55$ лет. Среди умерших преобладали больные с классом С по Чайлд-Пью (78,3%), а у 21,7% был определен класс В. Мы предположили, что содержание РПНР в крови при ЦП может отражать, не только уровень фиброза в данный момент времени, но и послужить предиктором отдаленных неблагоприятных событий. Содержание РПНР у умерших до 2024 г. и живых пациентов не различалось (10,3 (8,4 – 12,4) нг/мл и 9,5 (7,0 – 11,2) нг/мл; $p = 0,068$). Таким образом, уровень РПНР у больных ЦП не смог быть предиктором выживаемости, а скорее отражал общую тяжесть заболевания на момент включения в протокол. Здесь, очевидно, имеет место и влияние таких факторов, как наличие абстиненции и адекватность последующей терапии по месту жительства.

Для больных ЦП риском является не только опасность дальнейшей декомпенсации функции печени или возникновение осложнений портальной гипертензии, но и опасность развития ГЦР. Цирротически измененная печень с наличием гиперпластических узлов имеет высокий пролиферативный потенциал. Ацетальдегид, являясь очень реакционноспособным и токсичным продуктом этанола, вызывает мутагенные повреждения ДНК и хромосомную нестабильность (Garaycoechea J.I. et al., 2018; Sonohara Y., et al., 2022).

Всем пациентам с ЦП высчитывали 3-летний (R3) и 5-летний (R5) риски развития ГЦР с помощью онлайн-калькулятора «HCC risk calculator». Риск развития ГЦР у пациентов с алкогольным циррозом оказался равным 4,5 (1,5 – 9)% в течение трех лет, а 5-летний риск был еще выше – 7,5 (2,6 – 14,9)%. Коэффициенты R3 и R5 нарастали по мере утяжеления ЦП от класса А к классу С по Чайлд-Пью. Наиболее высокий показатель R5 был у пациентов с ЦП класса С – 13,1%. Разница показателей рисков ГЦР больных с циррозом класса А и лиц с ЦП класса С по Чайлд-Пью различалась: для R3 $p = 0,0003$, для R5 $p = 0,0003$. Также имелась разность для показателя R5 между больными циррозом классов В и С по Чайлд-Пью – $p = 0,001$.

Мы вычислили коэффициент корреляции между показателями РПНР и значениями R3 и R5. При анализе связи с показателем R5 была обнаружена зависимость между значениями этого показателя и уровнем пептида РПНР в крови – $r_s = 0,33$; $p < 0,05$. Здесь надо заметить, что наиболее высокие показатели R5 отмечались у пациентов с тяжелым циррозом класса С, а у этих больных были и максимально высокие уровни РПНР в крови. Полученные данные подчеркивают значимость диспансеризации больных алкогольным ЦП,

учитывая высокие риски развития ГЦР у этой категории больных (Драпкина О.М. и др., 2025).

Были изучены взаимосвязи между содержанием РПНР в крови пациентов с АБП и наличием генетических полиморфизмов алкоголь-метаболизирующих ферментов. У пациентов с алкогольным стеатозом печени генотип ADH1B *1/*2 встречался только у двух пациентов, а минорный аллель с2 гена CYP2E1 имелся только у одного больного, поэтому мы не смогли провести анализ в данной группе.

При АГ не было возможности проанализировать содержание в крови РПНР в зависимости от наличия неблагоприятного генотипа ADH1B *1/*2, так как он встречался среди пациентов этой группы только в двух случаях. При этом оказалось, что уровень данного маркера фиброза у пациентов с наличием неблагоприятного генотипа CYP2E1 c1/c2 был выше, чем у пациентов с гомозиготным генотипом c1/c1 (рис. 3).

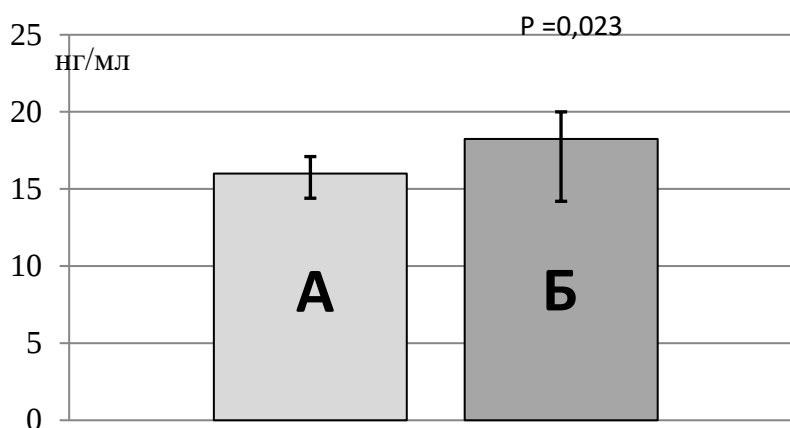


Рисунок 3 – Содержание РПНР в крови пациентов с АГ в зависимости от генотипа CYP2E1: А – c1/c1, Б – c1/c2. График медиан с доверительными интервалами

При алкогольным ЦП у пациентов с генотипом ADH1B *1/*2 (17 чел.) содержание в крови РПНР было выше, чем при генотипе *1/*1: соответственно 11,4 (9,6 – 13,1) нг/мл и 9,5 (7,0 – 11,9) нг/мл, $p = 0,02$. Здесь следует отметить, что среди пациентов с генотипом *1/*1 преобладали пациенты с компенсированным циррозом класса А по Чайлд-Пью, а генотип с наличием минорного аллеля был всего у 2-х больных с ЦП класса А.

Подобные данные получены и при анализе содержания биомаркера фиброза у пациентов с ЦП в зависимости от полиморфизма генотипа цитохрома CYP2E1. Наличие минорного аллеля (9 чел.) было ассоциировано с более высокими уровнями РПНР, чем при гомозиготном генотипе c1/c1: 11,7 (9,8 – 11,8) нг/мл vs 9,6 (7,15 – 11,85) нг/мл, $p = 0,03$. При этом гетерозиготный генотип c1/c2 регистрировался только у одного пациента среди больных с тяжестью цирроза класса А.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с алкогольной болезнью печени распространенность генотипов гена *ADH1B* Arg47His и аллелей *1 и *2 не отличалась от здоровой популяции, а полиморфизмы гена *ALDH2* Glu504Lys отсутствовали. Генотип c1/c2 гена *CYP2E1* G-1293C и минорный аллель c2 чаще встречались в группе больных алкогольной болезнью печени, чем в группе здоровых. Частота долей генотипов и аллелей генов *ADH1B* и *CYP2E1* не зависела от возраста и половой принадлежности пациентов.

2. При стеатозе печени доли полиморфизмов генов *ADH1B* и *CYP2E1* не отличались от их количества у здоровых лиц. В случаях с алкогольным гепатитом тяжелого течения частота встречаемости генотипов и аллелей гена *ADH1B* не превышала таковую в группе контроля, а гетерозиготный генотип c1/c2 и аллель c2 гена *CYP2E1* выявлялись чаще, чем у здоровых лиц. Прослежена тенденция к большим частотам полиморфизма гена *CYP2E1* при значениях индекса Мэддрей более 32.

3. При циррозе печени гетерозиготный генотип гена *ADH1B* *1/*2 встречался чаще, чем у больных с алкогольным гепатитом, а аллель *2 у больных циррозом – чаще, чем в группе контроля. Установлена тенденция к большим долям генотипа *1/*2 и аллеля *2 при циррозе класса С по Чайлд-Пью сравнительно с циррозом класса А. Наличие гетерозиготного генотипа *CYP2E1* и минорного аллеля c2 обнаруживалось чаще при циррозе класса В чем при классе А. Комбинация неблагоприятных генотипов *ADH1B* (*1/*2) и *CYP2E1* (c1/c2) была зарегистрирована только в случаях цирроза печени.

4. У больных алкогольной болезнью печени содержание в крови РПНР повышено с наиболее высокими уровнями при тяжелом алкогольном гепатите и циррозе печени. Показатели РПНР у пациентов с алкогольным гепатитом на фоне сформировавшегося цирроза печени и у больных без цирроза не различались. При алкогольном гепатите содержание РПНР в крови пациентов находится в прямой зависимости от активности АсАТ и ГГТ, а также от наличия холестатического синдрома и показателей индекса Мэддрей более 32.

5. В случаях алкогольного цирроза печени содержание РПНР в крови больных положительно коррелировало с активностью АсАТ при наиболее высоких уровнях при циррозе классов В и С. Наличие минорного аллеля c2 сопровождалось более высокими показателями РПНР у пациентов с алкогольным гепатитом, чем в случаях генотипа c1/c1 *CYP2E1*. Плазменный уровень РПНР был выше у больных циррозом печени с наличием генотипов *ADH1B* *1/*2 и *CYP2E1* c1/c2, чем при отсутствии генетических полиморфизмов генов.

6. Концентрация РПНР в крови более 17 нг/мл при алкогольном гепатите тяжелого течения может служить предиктором неблагоприятного (летального) исхода, характеризуя общую тяжесть заболевания. При алкогольном циррозе печени отмечены высокие 3-летние и 5-летние риски развития гепатоцеллюлярного рака с тенденцией к росту при нарастании тяжести цирроза. Пятилетний риск развития ГЦР коррелировал с плазменным уровнем РПНР.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью предикции развития тяжелых клинических вариантов заболевания у пациентов с алкогольной болезнью печени следует определять полиморфизмы генов алкогольдегидрогеназы *ADH1B* Arg47His и гена цитохрома *CYP2E1* G-1293C.

2. В качестве одного из дополнительных показателей неблагоприятного исхода алкогольного гепатита тяжелого течения следует использовать концентрацию PIIINP в плазме крови, превышающую 17 нг/мл.

3. Вычисление 3-х и 5-летних рисков развития гепатоцеллюлярного рака с помощью онлайн-калькулятора «HCC risk calculator» при алкогольном циррозе печени следует использовать с целью выделения групп для последующего риск-ориентированного диспансерного наблюдения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В нашем исследовании изучались полиморфизмы генов алкоголь-метаболизирующих ферментов. Однако развитие тяжелого фиброза и прогрессирование его до алкогольного цирроза печени определяют также и другие генетические факторы – *PNPLA3*, *TM6SF2* и *MBOAT7* и некоторые другие. Все эти генетические модификаторы участвуют в метаболизме липидов и ухудшают состояние при алкогольном циррозе печени. Представляется целесообразным изучать также дополнительно и влияние полиморфизмов этих генов на особенности течения АБП.

Перспективным также может быть изучение в крови больных АБП в комплексе с PIIINP других маркеров метаболизма соединительной ткани: гиалуроновую кислоту, ламинин, проколлаген III типа и коллаген IV типа, которые в высокой степени коррелируют с уровнем фиброза печени. Соотношение этих отдельных показателей фиброза может внести ясность в понятие механизмов фиброгенеза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гейвандова, Н.И. Клиническое значение N-терминального пептида проколлагена III типа при алкогольной болезни печени / Н.И. Гейвандова, Г.К. Больбат, А.В. Ягода. // Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология (1). – 2024. – № 5. – С. 32-35.

2. Роль некоторых генетических маркеров как предикторов развития алкогольной болезни печени / Н.И. Гейвандова, Г.К. Больбат, А.Ю. Гарашко, А.В. Ягода // Вестник ДГМА. – 2024. – № 4 (53), – С. 5-10

3. Certain genetic markers indicating severe alcoholic hepatitis / N.I. Geyvandova, G.K. Bolbat, I.A. Znamenskaya, A.V. Yagoda // Medical News of North Caucasus. – 2025. – Vol.20, № 2. P.168-169.

4. Больбат, Г.К. Содержание N-терминального пептида проколлагена III типа в крови больных алкогольной болезнью печени / Г.К. Больбат, Н.И. Гейвандова // Терапия. Сборник тезисов XVIII Национального конгресса терапевтов (Москва, 20-22 ноября 2023 г.). – 2023. – № 9, прил.7. – С. 65.

5. **Большат, Г.К.** Некоторые возможности неинвазивной диагностики фиброза у больных алкогольной болезнью печени / Г.К. Большат, Н.И. Гейвандова // В книге: Неделя науки – 2023. Материалы Международного молодёжного форума. – Ставрополь, 2023. – С. 91-92.

6. Гейвандова, Н.И. Риск развития гепатоцеллюлярного рака у пациентов с алкогольным циррозом печени / Н.И. Гейвандова, **Г.К. Большат**, А.А. Демченко // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Материалы Тридцатого Юбилейного Российского гастроэнтерологического конгресса (Москва, 29 сентября – 01 октября 2024 г.). – 2024. – Т.34, № 5, прил. № 64. – С. 32.

7. Распространенность генетических полиморфизмов алкоголь-материализующих ферментов у больных с алкогольной болезнью печени / Н.И. Гейвандова, **Г.К. Большат**, А.И. Гарашко, А.В. Ягода // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Материалы XXIX ежегодного международного конгресса «Гепатология сегодня» (Москва, 21-22 марта 2025 г.). – 2025. – Прил. № 65. – С. 4.

8. Гейвандова, Н.И. Возможности N-терминального пептида проколлагена III типа в прогнозировании исходов при алкогольном циррозе печени / Н.И. Гейвандова, **Г.К. Большат**. // XX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ (сборник тезисов). Терапия. Сборник тезисов XX Национального конгресса терапевтов (Москва, 19-21 ноября 2025 г.). – 2025. – № 11, прил.8. – С. 146.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ADH – алкогольдегидрогеназа

ADH1B – ген изофермента 1В алкогольдегидрогеназы

ALDH – альдегиддегидрогеназа

ADH2B – ген изофермента 2В альдегиддегидрогеназы

APRI – AST to Platelet Ratio Index, неинвазивный индекс фиброза

CYP2E1 – цитохром P450 2E1

CYP2E1 – ген цитохрома P450 2E1

Col – коллаген

FIB-4 – Fibrosis-4 index, неинвазивный индекс фиброза

MDF – Maddrey discriminant function, индекс Мэддрей

PIIINP – N-концевой пропептид коллагена III типа

АБП – алкогольная болезнь печени

АГ – алкогольный гепатит

АлАТ – аланиновая аминотрансфераза

АсАТ – аспарагиновая аминотрансфераза

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГЦН – гепатоцеллюлярная недостаточность

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ПВ – протромбиновое время

ЦП – цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза