

**А.Р. Билалова<sup>1</sup>, В.В. Макашова<sup>\*1,2</sup>.**<sup>1</sup>ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, Москва<sup>2</sup>Инфекционная клиническая больница № 2, Москва

# КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ И ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

## Резюме

В обзоре литературы рассматриваются клинические и биохимические изменения у больных хроническим гепатитом С, хроническим гепатитом алкогольной этиологии, хроническим гепатитом сочетанного генеза (HCV+алкоголь) и циррозами печени в исходе этих гепатитов, осложнения цирроза печени.

**Ключевые слова:** хронические гепатиты различной этиологии, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, клиническое течение, прогноз, осложнения.

## Abstract

The review of literature discusses the clinical and biochemical changes in patients with chronic hepatitis C, chronic hepatitis of alcoholic etiology, chronic hepatitis combined genesis (HCV + alcohol) and cirrhosis in the outcome of hepatitis, liver cirrhosis complications.

**Keywords:** chronic hepatitis of different etiology, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, clinical course, prognosis, complications.

АБП — алкогольная болезнь печени, АГ — алкогольный гепатит, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, АЦП — алкогольный цирроз печени, ВГВ — вирусный гепатит В, ВРВ пищевода — варикозно-расширенные вены пищевода, гамма-ГТ (ГТТП) — гамма-глутамилтрансептидаза, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ОАК — общий анализ крови, ТГ — триглицериды ХВГ — хронический вирусный гепатит, ХГ — хронический гепатит, ХГА — хронический гепатит А, ХГВ — хронический гепатит В, ХГС — хронический гепатит С, ЦП — цирроз печени, ЩФ — щелочная фосфатаза

В РФ отмечаются стабильно высокие уровни заболеваемости впервые выявленными хроническими формами гепатитов (51,7 на 100 тыс.), прежде всего хроническим гепатитом С (39,9) и хроническим гепатитом В (11,3), что является серьезной проблемой здравоохранения [21].

В 2014г. заболеваемость ХВГ по г. Москве (73,5 на 100 тыс. населения) превысила среднероссийский показатель (51,7) в 1,4 раза, зарегистрировано 8756 сл. ХВГ, в том числе ХГВ — 1421 сл. (11,9), ХГС — 7279 сл. (61,1) с превышением среднероссийского показателя в 1,5 раза, носительство ВГВ — 4705 сл. (39,5) с превышением среднероссийского показателя (16,0) в 2,5 раза [21].

По результатам исследований Белобородовой Е.В. [3], под наблюдением которой находились пациенты с ХГ (n=288), ЦП (n=130), ГЦК (n=13), в генезе поражения печени ведущее значение имели два этиологических фактора: основной причиной развития хронического гепатита явилась HCV-инфекция (32,7%), цирроза печени — изолированное действие этанола (43,1%). В половине всех случаев развития хронического гепатита (49,0%>) имело место сочетанное действие вируса и алкоголя или опиатов.

Клинические симптомы при хроническом гепатите С (ХГС) весьма незначительны и проявляются некоторыми астено-вегетативными признаками: повышенная утомляемость, немотивированная слабость, потеря интересов, недомогание, плохое настроение, расстройства сна. Часто выраженность симптомов и жалоб бывает настолько незначительной, что только после тщательного и даже пристрастного выяснения анамнеза удается выстроить хронологию заболевания. Диспепсический синдром также выражен слабо или отсутствует — отмечается некоторое снижение аппетита, возможна тошнота после жирной, острой пищи, иногда беспокоит чувство тяжести в правом подреберье, чувство переполнения желудка, чувство распираания в надчревной области. Эти симптомы больные, как правило, связывают с нарушением режима питания и диеты [10, 26].

При объективном осмотре выявляется увеличение печени (печень на 1–1,5 см ниже реберного края с умеренно упругим, гладким, острым, чувствительным или безболезненным краем), у 30–40% пациентов пальпируется селезенка. По данным Белобородовой Е. В. [3] при ХГС (n=94) гепатомегалия встречается менее чем в половине случаев — 39,2%; спленомегалия и желтуха выявлены у единичных больных — в 7,45% случаев.

\* Контакты. E-mail: veramakashova@yandex.ru. Телефон: +7(495) 365-05-90

Аналогичные результаты представлены в работе Кузнецова С. Д. [12]: увеличение печени при ХГС естественного течения регистрировалось в 31,1% случаев, вторичные печеночные знаки в 64,5%, слабость в 15,6%. Автор в своей работе проанализировал активность АЛТ в зависимости от степени ее повышения: в пределах нормы, выше нормы (до 3-х норм) и выше 3-х норм. Уровень АЛТ регистрировался в пределах нормальных величин у 22 чел. (48,9%), до 3-х норм — у 16 (35,6%) и только у 7 чел. (15,5%) выше 3-х норм. Таким образом, у большинства больных ХГС регистрировался нормальный и умеренно повышенный уровни АЛТ [12].

Данные Васон В. R. также свидетельствуют, что у 30% больных ХГС независимо от пола и возраста имеется нормальный уровень активности АЛТ на момент установления диагноза, а у 40% — не превышает двукратного верхнего лимита нормы [31].

Фазылов В.Х. с соавторами при динамическом исследовании активности АЛТ (в среднем 12 мес. с интервалом обследования один раз в 2-3 мес.) у 168 больных ХГС, отмечали постоянно нормальные значения — не превышающие 1,5 нормы лишь у 3,7% больных ХГС. У 23,9% отмечались постоянно повышенные уровни АЛТ (от 1,5 до 12 норм). Большая часть пациентов (72,4%) имела волнообразную активность фермента — от нормальных величин и выше 1,5 нормы. По мнению авторов, данный факт показывает нестабильность активности АЛТ во времени и нарастающую возможность ее «улавливания» при динамическом наблюдении [25].

При массивном гепатоцеллюлярном повреждении наблюдается сочетанное повышение активности митохондриального фермента — АСТ, что соответственно обусловлено повреждением митохондрий. Однако низкая активность АЛТ не всегда указывает на здоровую печень. На уровень данного показателя влияет множество факторов. В частности, ложно низкая активность в присутствии повреждения печени возможны при гемохроматозе, дефиците витамина В6, формировании ЦП, блокаде токсинами внутриклеточного синтеза АЛТ и т. д. Важно отметить и то, что не все поврежденные клетки печени высвобождают АЛТ [16].

Второе место после острых и хронических вирусных заболеваний печени занимает патология печени алкогольного генеза. По другим данным злоупотребление алкоголем является основной причиной хронических заболеваний печени в экономически развитых странах. Заболевание печени, возникающее на фоне длительного и систематического употребления алкоголя, называется алкогольная болезнь печени (АБП) [36].

Большинство исследователей считает, что прием 40-80 г этанола в день на протяжении 10-12 лет мо-

жет привести к развитию АБП. Тем не менее, есть данные о том, что от тяжелых поражений печени (гепатита и цирроза) страдает менее 50% лиц, злоупотребляющих алкоголем. Это свидетельствует о вовлеченности в патогенез АБП наследственных и средовых факторов [8].

АБП проявляется в виде 4 нозологических форм: алкогольный стеатоз, алкогольный гепатит (АГ), алкогольный фиброз печени, алкогольный цирроз печени (АЦП) [4]. Выделяют 4 варианта течения алкогольного гепатита: бессимптомное, желтушное, холестатическое, фульминантное. Наиболее часто встречаемая форма — желтушная. Больные при этой форме АБП предъявляют жалобы на тошноту, рвоту, отсутствие аппетита, метеоризм, тяжесть в правом подреберье, желтуху, повышение температуры тела. При объективном осмотре пациента выявляют гепатомегалию, умеренную спленомегалию. Достаточно редко (в 13% случаев) развивается холестатическая форма, которая является самой тяжелой (летальность около 50–60%). Эта форма характеризуется появлением жалоб на кожный зуд, желтуху, потемнение мочи, обесцвечивания кала. Фульминантная форма носит молниеносный характер и является следствием массивного некроза гепатоцитов, прогностически крайне неблагоприятна. Клиника характеризуется быстрым нарастанием желтухи, высокой лихорадкой, спутанностью сознания, проявлением печеночного запаха изо рта, нарастанием отечно-асцитического синдрома [17, 28, 40].

При объективном осмотре у больных алкогольным гепатитом обнаруживаются стигмы длительного злоупотребления алкоголем: телеангиоэктазии, выпадение волос на теле, пальмарная эритема, снижение мышечной массы тела, атрофия яичек, контрактура Дюпюитрена, признаки феминизации, увеличение околоушных слюнных желез, расширение капиллярной сети, одутловатость лица [14].

К характерным лабораторным признакам АГ относится повышение уровня сывороточных трансаминаз. Как правило, уровень АСТ более чем в 2 раза превышает норму, но редко бывает >300 ЕД/мл, уровень АЛТ несколько ниже (индекс де Ритиса >2). Повышение активности гамма-ГТ, вероятно, наиболее частое изменение в биохимическом анализе крови у больного, злоупотребляющего алкоголем (70-90%). Выработка этого фермента индуцируется алкоголем независимо от наличия или отсутствия заболевания печени. У 80-90% пациентов, которые систематически употребляют значительное количество алкоголя, повышена активность гамма-ГТ в сыворотке. Правда, повышение активности данного фермента можно наблюдать у пациентов, принимающих лекарственные препараты, индуцирующие активность ферментов печени, у больных холестатическим и печеночно-клеточным поражениями печени другой

этиологии. Доказательством алкогольного происхождения гиперферментемии является снижение активности гамма-ГТ при повторном определении уровня этого фермента через одну неделю пребывания больного в стационаре. При АГ наблюдается также гипербилирубинемия за счет обеих фракции, гипоальбуминемия, гипокоагуляция. В клинических анализах крови имеют место: макроцитарная анемия (80-100%), лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, умеренное увеличение количества тромбоцитов (10%) [2, 17, 28, 33].

Течение и прогноз алкогольного гепатита зависят от тяжести нарушений функции печени и выраженности гистологических изменений. Клиническими показателями плохого прогноза служат энцефалопатия, асцит и почечная недостаточность. Подтвержденная инфекция вируса гепатита С существенно ухудшает функцию печени. 4-летняя выживаемость больных с отрицательными вирусными маркерами составляет 49%, а если пациент «положительный» на антитела к ВГС, то выживаемость снижается до 24% [17].

Алкогольная болезнь печени является третьей по частоте причиной развития ГЦК. Например, в США в 15% случаев ГЦК наблюдается у лиц, длительно и регулярно злоупотребляющих алкоголем, а именно — при употреблении более 80 г в день на протяжении 10 лет [23].

По результатам исследований Белобородовой Е. В. самая высокая частота гепатомегалии (89,3%), спленомегалии (28,6%) и синдрома желтухи (56%) регистрировались у больных хроническим алкогольным гепатитом (ХГА) (n=28) по сравнению с ХГС (n=94), ХГВ (n=25), хроническим гепатитом сочетанной этиологии (ВГС + алкоголь, n=51). В данной же группе больных наблюдалась быстрая нормализация активности трансаминаз с более длительным сохранением синдрома гипербилирубинемии и гепатомегалии. По мнению автора, алкоголь в высоких дозах является более агрессивным агентом для печени в сравнении с вирусами гепатита, обуславливая шансы развития тяжелого фиброза и цирроза в 9,1 раз выше [3].

Азжаргал Б. и соавторы обследовав 26 больных алкогольным гепатитом (АГ), 39 пациентов с ВГВ, 11 с ВГС, выявили, что в группе пациентов с АГ показатели активности АСТ, АЛТ, соотношение АСТ/АЛТ, ГГТП, и содержание общего билирубина были существенно выше, а уровень альбумина ниже по сравнению с группами ВГВ и ВГС. У большинства больных с заболеванием печени соотношение АСТ/АЛТ составляло 1 или ниже, тогда как у группы с АГ этот показатель достигает 2 и более [2].

По результатам исследований Попова С. С., который анализировал биохимические параметры крови у 50 больных ХГА в стадии обострения при проведении базисной и комбинированной терапии с эпифамином, уровень АЛТ у больных ХГА при поступлении в стационар был выше в среднем в 1,3 раза, АСТ — в 1.2 раза, содержание общего билирубина — в 1,4 раза по сравнению с нормой. Из сопутствующих заболеваний чаще всего регистрировались следующие: хронический гастрит — у 36 больных (50%), гипертоническая болезнь — у 22 больных (30,5%) [22].

Интересные данные получены в исследовании J.S. Tolstrup и соавторов [37], под наблюдением которых в течение 10 лет находились 26909 мужчин и 29626 женщин в возрасте 55-65 лет. Авторы выявили, что однократный прием в неделю (например, в выходные дни) больших доз спиртных напитков более опасен, чем прием этой же суммарной дозы в течение нескольких дней.

В последнее время все чаще встречается сочетание ХГС с АБП. У алкоголиков с болезнью печени частота HCV инфекции составляет более 40%. Течение заболевания стало все менее предсказуемым, что часто не позволяет прогнозировать течение патологического процесса. Все это обусловлено сложным взаимодействием этанола и продуктов его метаболизма, вируса, физиологических и патологических процессов, протекающих в организме человека [15].

По мнению многих авторов, прием «опасных» доз алкоголя ухудшает течение и прогноз ХГС [27, 28].

Таблица 1. Оценка различных уровней потребления алкоголя взрослым населением (21 год и старше)

Характер потребления алкоголя	Ежедневные дозы этанола мл		Характер алкогольного повреждения печени
	муж	Жен	
Безопасный уровень для здорового взрослого человека **, ***	До 30	До 20	Как правило, отсутствуют
Рискованный уровень	30.5 -60	20-40	Стеатоз
Опасный уровень	60-80	40-60	Стеатогепатит
Цирогенный уровень			
Пенквино I	80-160	60-110	Цирроз
Пенквино II *	160 и более	110 и более	Цирроз и острый алкогольный гепатит

\*ОАГ (средней и тяжелой степени тяжести) возникает, как правило, при дозах Пенквино II  
\*\* У лиц 15-45 лет гепатотоксичность алкоголя в два раза больше указанной; темпы развития ЦП в 2-3 раза быстрее, чем у взрослых  
\*\*\* У лиц 15-20 лет гепатотоксичность алкоголя в 1.5 раза больше указанной; темпы развития ЦП в 1.5- 2 раза быстрее, чем у взрослых

Результаты влияния нетоксических и токсических доз алкоголя для человека приведены в табл. 1 [28].

По данным Белобородовой Е. В. сочетанное повреждающее действие вирусной инфекции и алкоголя и/или опиатов приводит у большинства пациентов к увеличению размеров печени, высокой частоте развития спленомегалии (25% при опийной наркомании) и желтухи (у трети больных, злоупотребляющих алкоголем). Сочетанная вирусно-алкогольная этиология заболевания у подавляющего большинства пациентов (HCV — 82,4%, HBV — 58,3%) обуславливала развитие синдрома цитолиза. Злоупотребление алкоголем в высоких дозах (в среднем 70 г этанола в день) и продолжительное по времени (в среднем 11 лет) значительно отягощало течение HCV- и HBV — инфекции, обуславливая развитие более тяжелого фиброза печени, высокую частоту цирроза (HCV — в 3 раза, при HBV в 2 раза чаще) и быстропрогрессирующий вариант течения заболевания у большинства больных (57%) с сокращением сроков формирования цирроза печени почти в 2 раза (11,7 лет). Употребление малых доз этанола (менее 120 г в неделю) не влияли на тяжесть фиброза и активность процесса в печени при хроническом течении вирусных гепатитов [3].

Знойко О. О. в результате морфологического исследования пункта печени у 380 больных ХГС (из них 34 пациента, злоупотребляющих алкоголем) выявила, что фиброз печени 3-4 стадии (по критериям Knodell) регистрируется достоверно чаще среди больных, злоупотребляющих алкоголем по сравнению с больными, не злоупотребляющими алкоголем ( $38,2 \pm 8,3\%$  и  $12,5 \pm 2\%$ , соответственно) [41].

По результатам исследований Маевской М.В. и соавторов, куда были включены больные гепатитом сочетанной этиологии (алкоголь и HCV, медиана для среднего количества принимаемого в день алкоголя 65,4 г чистого этанола), биохимические показатели, отражающие воспалительную активность печеночного процесса, были выше, чем у «трезвенников» с ХГС. При этом достоверных различий в уровне АЛТ не получено, при этом АСТ, гамма-ГТ у больных гепатитом сочетанной этиологии были достоверно выше. Коэффициент де Ритиса при гепатитах сочетанной этиологии был выше, чем при ХГС. Несмотря на отсутствие достоверных различий в степени выраженности фиброза у больных гепатитом сочетанной этиологии (1 группа) и «трезвенников» с ХГС (2 группа), их распределение по тяжести заболевания показало, что в первой группе фиброз II и III стадий диагностировался достоверно чаще, чем во второй группе (26% против 46,7%). Автор делает вывод, что при сочетанном действии алкоголя и HCV наблюдается более тяжелое повреждение печени [45].

Наиболее частыми причинами развития ЦП являются хроническая интоксикация алкоголем (по разным

данным, от 40–50% до 70–80%) и вирусные гепатиты (прежде всего гепатит С), а также неалкогольный стеатогепатит и первичный билиарный цирроз [9, 20].

Клинические проявления ЦП чрезвычайно многообразны. Заболевание может манифестировать как острый гепатит или как хроническое активное воспалительное поражение печени, или же в течение нескольких лет и даже десятилетий может оставаться абсолютно бессимптомным и впервые проявляться осложнениями (например, кровотечениями из варикозных вен пищевода или развитием ГЦК). Примерно у 20% больных диагноз ЦП первично устанавливается посмертно на аутопсии [6, 17].

Около половина больных ЦП предъявляют неспецифические жалобы, в частности, на общую слабость, быструю утомляемость, диспепсию, метеоризм, боли в суставах, нарушение сна, раздражительность. Согласно результатам скандинавского исследования, трудоспособность сохраняют менее 20% женщин и более 40% мужчин. Классическая клиническая картина с типичными печеночными знаками (лакированный язык, сосудистые звездочки, пальмарная эритема, контрактура Дюпюитрена, заеды в уголках рта, гинекомастия) максимум выявляется у  $\frac{3}{4}$  больных с манифестными формами ЦП. У 90% больных удается пальпировать печень, в зависимости от наличия или отсутствия портальной гипертензии прощупывается селезенка. Один из основных симптомов цирроза — желтуха. Однако ЦП, сопровождающийся тяжелыми некрозами паренхимы, иногда протекает и без желтухи. Отмечаются и другие кожные симптомы: единичные или множественные телеангиэктазии, представляющие собой кожные артериовенозные анастомозы, печеночные ладони и др. Повышение температуры тела наблюдается при выраженной активности и декомпенсации цирроза от нескольких дней до нескольких недель. Одним из часто встречающихся симптомов при ЦП является варикозное расширение вен пищевода, желудка, кишечника, в том числе двенадцатиперстной кишки, кровотечение из которых в связи с частотой смертельных исходов служит наиболее серьезным осложнением ЦП. Может наблюдаться рефлюкс-эзофагит, возникающий вследствие повышенного внутрибрюшного давления при асците и проявляющийся отрыжкой воздухом, срыгиванием желудочным содержимым, иногда изжогой; хронический гастрит, обусловленный воздействием токсичных продуктов и рядом факторов, возникающих при портальной гипертензии. Поражение поджелудочной железы у больных ЦП часто протекает по типу панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью (стеаторея, слабость, похудание) и гипергликемией. Всегда при ЦП наблюдаются психические расстройства, обусловленные длительной интоксикацией ЦНС и развитием токсической энцефалопатии [6, 9, 17].



В биохимическом анализе крови примерно у 40% больных уровень билирубина остается в пределах нормы. Активность трансаминаз в большинстве случаев умеренно повышена или же в норме. Уровень гамма-ГТ в сыворотке, как правило, повышен. Характерна гипоальбуминемия. В ОАК наблюдается тромбоцитопения, и нередко постгеморрагическая анемия [17, 30].

По данным работ Бондаренко А.А. и Барамзиной С.В [7] у пациентов с циррозами печени в исходе ХГС (n=30) по сравнению с ХГС (n=101) достоверно чаще выявлялись симптомы астении, диспепсии, портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности и холестаза. У больных ЦП наблюдалось большее снижение альбуминов, повышение  $\gamma$ -глобулинов, ускорение СОЭ. Течение ЦП в исходе ХГС, по результатам исследований, в большинстве случаев было скрытым, первыми признаками заболевания нередко являлись рецидивирующие кровотечения и перемежающаяся желтуха. В 75% случаев у больных наблюдалось медленно прогрессирующее течение болезни (формирование ЦП происходило более 10 лет), в 25% -цирроз развился менее чем за 10 лет. В 50% наблюдалась клиническая компенсация цирроза, в 30% — субкомпенсация, в 20% случаев — декомпенсация ЦП [7]. По другим данным наличие ВГС почти у четверти пациентов было выявлено на стадии цирроза печени [24].

Особенности течения HCV-циррозов описывает в своей фундаментальной работе М. Wiese, который наблюдал за 420 женщинами, перенесшими в 1978 г. острый вирусный гепатит С. Из них через 20 лет у 70% были обнаружены анти-HCV, почти у 50% — РНК HCV, но только у 0,4% — ЦП [40].

По данным испанского исследования у 78 пациентов умерших от осложнений ЦП в исходе ХГС основными причинами смерти были: печеночная недостаточность (57,7%), бактериальные инфекции (30,8%), гастроинтестинальные кровотечения (7,7%), ГЦК (3,8%) [34].

В Японии преобладала летальность от ГЦК (38,6%) и печеночной недостаточности (34,1%), доля гастроинтестинальных кровотечений и бактериальных инфекций регистрировалась лишь в 6,8% [38].

В Белоруссии по данным наблюдений за пациентами с HCV-ассоциированным циррозом печени (n=196) с 2002 по 2013 гг. в структуре причин смерти лидировала печеночная или печеночно-почечная недостаточность (64,1%), кровотечения из ВРВ пищевода (25,6%), у 10,3% умерших причиной смерти была ГЦК [20].

К развитию АЦП приводит длительное употребление циррогенных доз алкоголя (см.табл. 4). Развитие пор-

тальной гипертензии, выраженной гепатодепрессии и гепатоцеллюлярной карциномы, а также снижение иммунологических барьеров способствуют высокой летальности. ЦП в исходе вирусных гепатитов отличаются меньшим процентом осложнений [28].

Некроз гепатоцитов при АЦП обусловлено непосредственным токсическим действием ацетальдегида (метаболита метанола). При хроническом употреблении алкоголя наблюдается персистенция повышенных уровней ацетальдегида, обуславливающая накопление жирных кислот и триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах, что ведет к развитию жировой дистрофии печени. Этот процесс сопровождается стимуляцией синтеза коллагена и разрастанием фиброзной ткани, что в конечном итоге приводит к ЦП [9].

Клиническая картина алкогольного цирроза печени существенно не отличается от цирроза другой этиологии. Прогноз определяется, в первую очередь, дальнейшим поведением пациента: при продолжении приема алкоголя 5-летняя выживаемость при компенсированном циррозе снижается с 89 до 68% [35]. Гепатоцеллюлярная карцинома развивается в 5–15% случаев алкогольного цирроза печени [32].

По данным Маевской М. В. более чем у 70% больных АЦП (n=51) манифестация болезни произошла на стадии ЦП, который до этого протекал скрыто. Среднестатистический больной алкогольным ЦП по результатам данной работы относится к классу В по шкале Child–Pugh. Сопутствующая инфекция вирусами гепатитов В и С не влияла на клиническую картину алкогольного ЦП, однако приводила к более высоким показателям активности сывороточных трансаминаз. Случаи ГЦК были выявлены только у больных ЦП в исходе хронического гепатита сочетанной этиологии (вирус+алкоголь) и пациентов с вирусным ЦП. Среди обследованных пациентов именно алкоголь, независимо от вирусной инфекции, приводил к декомпенсации заболевания, он же служил причиной смерти в короткие сроки от его начала вследствие печеночной недостаточности. При вирусном ЦП смерть наступала в более поздние сроки либо от осложнений портальной гипертензии, либо от ГЦК [17].

Этиологический профиль ЦП с летальным исходом у стационарных больных (n=947) в период 1996 — 2005 гг. изучал Бобров А.Н. с соавторами. Авторы выявили, что у больных АЦП (n=438) наиболее часто наблюдались летальные исходы (63,4%) и наименьшая средняя продолжительность жизни — 54,9 года. Средняя продолжительность жизни больных ЦП–ХГС —  $73,5 \pm 3,5$  (n=213) т. е. была больше, чем при алкогольном циррозе. Наименьший показатель летальности (2,8%) и наибольшая продолжительность жизни при ЦП–ХГС, что свидетельствует о более медленном прогрессировании фиброза и цирроза у таких пациентов [5].

Toshikuni N. и соавторы в своих исследованиях наблюдали за пациентами алкогольным циррозом печени (n=75) и ЦП-ХГС (n=152). Авторы выявили, что выживаемость больных с АЦП такая же, что и в группе больных ЦП-ХГС. Риск развития ГЦК был ниже при АЦП, чем при ЦП-ХГС. По их мнению, воздержание от алкоголя имеет важное значение для улучшения выживаемости больных с алкогольным циррозом печени [38].

Есть и противоположные данные: по результатам исследований Белобородовой Е. В летальный исход наступал чаще в 3 раза у больных с гепатотропной вирусной инфекцией (ВГС, ВГВ), по сравнению с заболеванием алкогольного генеза. В 10% случаев цирроз печени осложнялся развитием гепатоцеллюлярной карциномы: вирусный и алкогольный генез заболевания в равной степени обуславливают развитие рака печени [3].

По результатам исследований Мицура В.М. среди больных ЦП-ХГС (n=196) преобладали лица с классом С по Чайлд-Пью (44,8%), частыми проявлениями ЦП были асцит (53,4%), гепатомегалия (82,2%), спленомегалия (86%), варикозное расширение вен пищевода (71%). В биохимическом анализе крови наблюдалось повышение аминотрансминаз у 90% больных, ЩФ была повышена у 32,9%, гамма-ГТ у 74%. Гипоальбуминемия регистрировалась у 2/3 больных. В ОАК наблюдалась анемия (48,9%), тромбоцитопения (85,7%). Снижение протромбинового индекса отмечали у половины больных (50,5%) [20].

В настоящее время общепризнано, что алкогольно-вирусные ЦП относятся к наиболее быстро прогрессирующим вариантам заболевания, они превосходят по показателям летальности моноэтиологические формы в среднем на 50%. У больных этой группы наиболее часто развивается первичный рак печени [13, 27].

А

## Список литературы

- Абдурахманов Д.Т. Алкогольная болезнь печени. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2007. Т. 17, № 6. С. 4–10.
- Азжаргал Б., Батбаатар Г., Бира Н. Сравнительный анализ некоторых лабораторных показателей при алкогольном и вирусных гепатитах. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. Т. 118, № 3. С. 38–40.
- Белобородова Е.В. Поражения печени при хронических вирусных гепатитах и их сочетании с алкогольной болезнью и опийной наркоманией. Прогноз течения и исходы. // Автореферат дис. ... д-ра мед. наук, Томск, 2007. 45с.
- Белякин С.А. Алкогольная болезнь печени. // Автореферат дис. ... д-ра мед. наук, Москва, 2009. 45с.
- Бобров А.Н., Павлов А.И., Плюснин С.В., Плюснина И.Ю., Хазанов А.И. Этиологический профиль циррозов печени с летальным исходом у стационарных больных // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2006. № 2. С. 19–24.
- Богушевич С.А. Клинико-гемостазиологические нарушения в патогенезе циррозов печени различной этиологии. Дис. ... канд. мед. наук., Томск, 2013, 152 с.
- Бондаренко А.В., Барамзина С.В. HCV- цирроз печени: клиника, диагностика, прогностические критерии его формирования на этапе хронического гепатит С // Вятский медицинский вестник. 2010. № 3. С. 3–8.
- Венцак Е. В., Козлова Н. М. Алкогольная болезнь печени и роль генетических факторов в ее развитии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. Т. 126, № 3. С. 8–14.
- Дядык А.И., Багрий А.Э., Вишневский И.И., Гнилицкая В.Б., Хоменко М.В. Цирроз печени // Новости медицины и фармации. 2013. № 5(449). С. 24–31.
- Жаров С.Н., Санин Б.И., Лучшев В.И. Гепатит С. // Лечащий врач. 2008. № 2. С. 50–54.
- Знойко О. О. Клинико-патогенетические особенности естественного течения вирусного гепатита С и оптимизация лабораторно-диагностических критериев исходов заболевания. / Автореферат дис. ... д-ра мед. наук, Москва, 2008. 44 С.
- Кузнецов С.Д. Клинико-иммунологические и генетические особенности больных хроническим гепатитом С в отдаленном периоде // Автореферат дис. ... канд. мед. наук, Москва, 2013. 24 С.
- Лопаткина Т.Н. Танащук Е.Л., Сюткин В.Е. и др. Оценка выживаемости и риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных циррозом печени сочетанной (вирусной, алкогольной) этиологии. // Терапевтический архив. 2002. № 2. С.44–46.
- Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени. // Клин гепатол. 2012. Т.8, № 2. С. 33–40.
- Маевская М.В., Буеверов А.О. Хронический гепатит, вызванный вирусом гепатита С и алкоголем: смена стереотипов. // Российские медицинские вести. 2008. Т.13, № 2. С. 57–65
- Маевская М.В. Лечение больных хроническим гепатитом С с исходно нормальным уровнем активности аланинаминотрансферазы. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2005. Т. XV, № 2. С.21–25.
- Маевская М.В. Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов гепатита В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16, № 2. С. 25–38.
- Майер К. — П. Гепатит и последствия гепатита. Практич. рук. Пер. с нем. — 2-е изд. // М. : ГЭОТАР — МЕД, 2004. С. 265, 467–479; 491–503.
- Макашова В.В., Билалова А.Р., Флоряну А.И., Максимова Р.Ф. Структура цирроза печени и первичного рака в инфекционном стационаре. 4-й конгресс инфекционистов, март, 2012. С.234.
- Мицура В.М. HCV — ассоциированный цирроз печени: клинические проявления и причины неблагоприятных исходов // Клиническая инфектология и паразитология. 2013. № 3(06). С. 75–82.
- Отчет референс-центра по мониторингу за вирусными гепатитами Роспотребнадзора за 2014 г.С. 1.
- Попов С. С. Клиническая картина при хроническом алкогольном гепатите и применении эпифамина на фоне базисного лечения. // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2013. № 1. С. 155–161.
- Семендяева М.И., Меркулов И.А., Пастухов А.И. и др. Гепатоцеллюлярная карцинома — день сегодняшний. // Клиническая практика. 2013. № 2 (14). С. 35–49.

24. Сухорук А.А., Герасимова О.А., Эсауленко Е.В. Цирроз печени как исход хронического гепатита С. // Журнал инфектологии. 2014. Т. 6, № 1. С. 67-71.
25. Фазылов В.Х., Еналеева Д.Ш., Киясов А.П. Клинико-морфологическая характеристика естественного течения хронического вирусного гепатита С. // Практическая медицина. 2006. № 4(18). С. 18-19.
26. Федоров И.Г., Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Хронический гепатит С: клиника, диагностика, лечение. // Лечащий врач. 2002. № 6. С. 34-38.
27. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени. // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल. 2002. № 2. С. 6-13.
28. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А. и др. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени. // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल. 2009. № 1. С. 43-52.
29. Хазанов А.И., Васильев А.П., Пехташев С.Г. и др. Значение основных и добавочных этиологических факторов в развитии HCV- и HBV-циррозов печени. // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2001. № 4. С. 8-13.
30. Яковенко А.В. Цирроз печени: вопросы терапии// Consilium Medicum. 2006. Т. 8, № 7. С. 13-17.
31. Bacon B. R. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. Hepatology. 2002. Vol. 36, № 5. P. 179-184.
32. Lee F.I. Cirrhosis and hepatoma in alcoholics. Gut. 1966. Vol. 7, № 1. P. 77-85.
33. Lucey M.R., Mathurin P., Morgan T.R. Alcoholic hepatitis. N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360, № 26. — P. 2758-2769.
34. Planas R., Ballesté B., Alvarez M.A. et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. J. Hepatol. 2004. Vol. 40, № 5. P. 823-830.
35. Powell W.J., Klatskin G. Duration of survival in patients with Laennec's cirrhosis. Influence of alcohol withdrawal, and possible effects of recent changes in general management of the disease // Am. J. Med. 1968. Vol. 44, № 3. P. 406-420.
36. Rehm J., Mathers C., Popova S. et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcoholuse disorders. Lancet 2009; Vol. 373, № 9682. P. 2223-2233.
37. Tolstrup J.S., Jensen M.K., Overvad K. et al. Drinking pattern and mortality in middle-aged men and women. Addiction. 2004. Vol. 99, № 3. P. 323-330.
38. Toshikuni N., Izumi A, Nishino K. et al. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 24, № 7. P. 1276-1283.
39. Wheeler M. Ethanol and HCV-induced cytotoxicity: the perfect storm. Gastroenterology, 2005. Vol. 128, № 1. P 232-234.
40. Wiese M. Natural course of hepatitis C. 20 Year Study in an unselected group indectical HCV-1bInfection // Digestion. — 1998. — Vol. 59, N 3. — P. 295 (Abstract).

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.*

## ЦИФРЫ

Циррозы печени (ЦП) являются одной из актуальнейших и серьезных проблем здравоохранения во всем мире. По данным EASL (European Association for the Study of the Liver, 2013) ЦП страдает около 0,1% населения Европы (14-26 новых случаев на 100 000 жителей в год). Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), составляющая 70-90% случаев первичного рака печени, стоит на пятом месте среди причин рака в Европе: 1-13 новых случаев и 1-10 смертей на 100 000 жителей в год. Основными этиологическими факторами цирроза и первичного рака печени в Европе являются злоупотребление алкоголем, вирусные гепатиты В, С и метаболические синдромы, связанные с избыточной массой тела и ожирением.

Хроническое злоупотребление алкоголем является основной причиной цирроза печени в Европе. Последнее десятилетие употребление алкоголя стабильно регистрируется на высоком уровне: > 9 литров чистого спирта в год. ХГВ является второй по значимости причиной цирроза и рака печени. Процент населения с диагнозом ХГВ колеблется между 0,5% и 0,7%, высокая распространенность регистрируется в Румынии (5,6%) и Греции (3,4%). Третьим важным фактором риска ГЦК является ХГС. Распространенность ВГС в последнее десятилетие в Европе варьирует в пределах 0,13 - 3,26%, наибольшие темпы распространения регистрируется в Италии и Румынии. В связи с увеличением частоты ожирения, неалкогольный стеатогепатит (НС) становится серьезной проблемой в Европе и стоит на 5 месте среди причин ЦП и ГЦК: НС диагностируется у 2 - 44% населения и у 42,6 - 69,5% людей с диабетом 2 типа.