

**А.Р. Билалова<sup>1</sup>, В.В. Макашова\*<sup>2</sup>, Г.А. Шипулин<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России, Казань, Россия<sup>2</sup>ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора РФ, Москва, Россия

## КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

**A.R. Bilalova<sup>1</sup>, V.V. Makashova\*<sup>2</sup>, G.A. Shipullin<sup>2</sup>**<sup>1</sup> State Budget Educational Institution for Continuing Vocational Education, Kazan state medical academy, Kazan, Russia<sup>2</sup> Federal Budget Institution of Science, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

## CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS AT THE CIRRHOSIS OF VARIOUS GENESIS

### Резюме

**Цель исследования.** Провести сравнительную характеристику клинико-биохимических показателей у больных циррозом печени алкогольного генеза (ЦП-ХГА) и циррозом печени микст этиологии — ЦП-ХГМ (ВГС+алкоголь).

**Материалы и методы.** Обследовано 62 больных циррозами печени различной этиологии, у которых проводили общеклинические, иммуногенетические и биохимические исследования.

**Результаты.** При циррозе печени микст-этиологии (ВГС+алкоголь) достоверно чаще регистрировались больные с 3 генотипом и низкой вирусной нагрузкой. При ЦП класса В по Чайлд-Пью исходные данные биохимических показателей были одинаковы у больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ, кроме активности АЛТ и АСТ, которые достоверно выше отмечались у пациентов с ЦП-ХГМ. При выписке активность АЛТ и ГГТП регистрировались достоверно выше у больных ЦП-ХГМ, чем у пациентов ЦП-ХГА. При ЦП класса С по Чайлд-Пью исходные показатели, отражающие холестаз —  $B_{\text{общ}}$ , ГГТП и ЩФ регистрировались достоверно выше при ЦП-ХГА, чем при ЦП-ХГМ, существенно снижаясь и не отличаясь между группами к выписке из стационара, кроме активности ГГТП, которая оставалась значимо выше при ЦП-ХГА, чем при ЦП-ХГМ. Активность ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ) в течение всего периода заболевания отмечалась достоверно выше нормальных значений и не зависела от этиологии ЦП.

**Заключение.** Максимальная степень изменения основных биохимических показателей наблюдается у больных циррозом печени сочетанной этиологии класса В, а при алкогольном генезе — у больных циррозом печени класса С.

**Ключевые слова:** цирроз печени алкогольного генеза, цирроз печени микст этиологии (ВГС+алкоголь).

### Abstract

**Purpose of the study.** To carry out a comparative description of the clinical and biochemical parameters at patients with cirrhosis of an alcoholic genesis (CP-HGA) and cirrhosis of mixed etiologies — CP-HGM (HCV+ alcohol).

**Materials and methods.** The study involved 62 patients with cirrhosis of different etiologies, who carries out clinical, immunogenetic and biochemical studies.

**Results.** Patients with the 3<sup>d</sup> genotype and low viral load were registered with cirrhosis of mixed etiologies (HCV+ alcohol). At the cirrhosis Class B for Child-Pugh basic data biochemical parameters were similar in patients with CP-HGA and CP-HGM, but ALT and AST activity, which are significantly higher than observed in patients with CP-HGM. At dismissal, ALT and GGT activities were detected significantly higher in patients with CP-HGM than the CP-HGA. At the cirrhosis Class C for Child-Pugh the baseline, reflecting cholestasis — is total bilirubin, GGT and alkaline phosphatase and were detected significantly higher in the CP-HGA, than with CP-HGM significantly reduced, and there is no differences between the groups to be discharged from the hospital, in addition to the activity of GGT, which it remained significantly higher in the CP-HGA, than with CP-HGM. Cytolytic activity of enzymes (ALT, AST) during the entire period of the disease was observed significantly higher normal values and did not depend on the CP etiology.

**Conclusion decision.** The maximum rate of change of the basic biochemical parameters is observed in patients with cirrhosis of mixed etiologies Class B for Child-Pugh and at the cirrhosis of an alcoholic genesis — in patients with cirrhosis Class C

**Key words:** cirrhosis of alcoholic genesis, cirrhosis of mixed etiology (HCV + alcohol).

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-59-67

\*Контакты. E-mail: veramakashova@yandex.ru. Телефон: 8(495) 365-05-90

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, Б<sub>общ</sub> — билирубин общий, ВН — вирусная нагрузка, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЦП — цирроз печени, ЦП-ХГА — цирроз печени алкогольного генеза, ЦП-ХГМ — цирроз печени микст этиологии, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭФГДС — эзофагогастрофибродуоденоскопия

## Введение

Цирроз печени (ЦП) — частая причина снижения и потери трудоспособности, а также летальности в молодом возрасте [3, 8, 9, 10, 12].

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 аутоиммунные процессы (первичный билиарный цирроз) [1, 3, 8, 9].

Исследования ВОЗ национального бремени болезней показали, что цирроз печени как причина смерти занимает 10-е место в мире и 6-е место в России. За период с 2002 по 2013 г. в России ежегодная смертность от алкогольной болезни, включая алкогольный ЦП, составила 16,3%, что в 3,5 раза выше, чем в США и других экономически развитых странах. Частота ЦП алкогольной этиологии по результатам аутопсии за 2010–2013 гг. в 2 раза выше, чем ЦП другой этиологии [2].

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 [8].

В настоящее время большинство авторов признают, 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 [7, 11, 14, 15].

В литературе имеется достаточно много исследований, посвященных циррозам печени (ЦП) в исходе алкогольной болезни печени, меньше работ по ЦП в исходе вирусных и совсем мало в исходе микст-гепатитов. Практически отсутствуют клинико-лабораторные данные у больных ЦП различной этиологии в сравнительном аспекте. Все это обуславливает дальнейшее изучение клинико-лабораторных особенностей хронических гепатитов и циррозов печени микст (ВГС+алкоголь) и алкогольной этиологии.

## Цель исследования

Провести сравнительную характеристику клинико-биохимических показателей у больных циррозом печени алкогольного генеза (ЦП-ХГА) и циррозом печени микст этиологии — ЦП-ХГМ (ВГС+алкоголь).

## Материалы и методы

В течение 2011–2013 гг. на базе клинической инфекционной больницы № 2 в отделении № 3 г. Москвы (главный врач Мясников В.А.) проводилось комплексное обследование 62 больных циррозами печени различной этиологии. Пациенты были разделены на группы по этиологическому фактору: цирроз печени алкогольного генеза (ЦП-ХГА) — 28 чел., цирроз печени микст генеза (ВГС+алкоголь) — ЦП-ХГМ — 34 чел. Степень печеночно-клеточной недостаточности при ЦП оценивалась в соответствии с классификацией Чайлд-Пью. В группе больных ЦП-ХГА у 10 человек диагностировали ЦП класса В по Чайлд-Пью, у 18 — класс С; при ЦП-ХГМ у 16 — класс В, у 18 — класс С.

Все исследования проводились в строгом соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения локального этического комитета ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии. В связи с этим у всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

*Критериями включения* больных в исследование были: возраст более 18 лет, верифицированный диагноз цирроза печени в стадии декомпенсации класса А и В по Чайлд-Пью (согласно нормам, принятым ВОЗ), пациенты, не употребляющие наркотические средства последние шесть месяцев и не получавшие противовирусную терапию.

*Из исследования исключались* пациенты моложе 18 лет, имеющие сопутствующий вирусный гепатит В, Д или другие заболевания, вызывающие поражение печени, ВИЧ-инфекцию, туберкулез легких в анамнезе, аутоиммунные, онкологические заболевания, а также беременные женщины.

Все участники исследования заполняли опросник, который является международным официальным

инструментом для определения алкогольной зависимости (Developed by Dr. John Ewing, founding Director of the Bowles Center for Alcohol Studies, University of North Carolina at Chapel Hill). Для дальнейшего исследования отбирались лишь те пациенты, у которых общий балл по опроснику был 2 или более, что свидетельствует о клинически значимом алкоголизме. Все пациенты были осмотрены психиатром-наркологом, который подтвердил хроническую алкогольную интоксикацию.

Больные циррозом печени алкогольной этиологии были определены как не имеющие вирусной инфекции и с «положительной» анкетой «CAGE».

Клинические методы включали сбор анамнестических данных, объективное обследование, лабораторные исследования: биохимический анализ крови (билирубин общий/прямой, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, холестерин, белок и белковые фракции); иммуногенетические исследования: РНК HCV-качественный и количественный метод ПЦР (АмплиСенс HCV-Монитор), определение наличия а-HCV, а-HDV, HbS-Ag, Hbe-Ag; ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по показаниям — рентгенография органов грудной клетки, ЭФГДС.

С целью определения контрольных значений изучаемых параметров было обследовано 30 практически здоровых лиц в возрасте от 25 до 45 лет, давших информированное согласие на обследование, не отличавшихся от больных по полу и возрасту, не имевших по данным анамнеза, результатам биохимических и серологических исследований вирусных гепатитов, а также других заболеваний печени.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью лицензированных программ IBM SPSS Statistics 21.0 и статистического модуля программы Microsoft Excel 2010. Определяли процентное выражение ряда данных, среднюю арифметическую, стандартную ошибку средней арифметической. Для корреляционного анализа использовали методы Спирмена и Пирсона.

Все исследования осуществляли при поступлении в стационар и на 10-14 дни стационарного лечения,

которое проводили по стандартам оказания медицинской помощи департамента здравоохранения г. Москвы ИКБ № 2 от 2008 г.

## Результаты исследования

В обеих группах (ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ) преобладали мужчины. Средний возраст мужчин в группе П-ХГА —  $42,0 \pm 4,3$ , в группе ЦП-ХГМ —  $38,8 \pm 4,6$  лет; женщин —  $41,0 \pm 3,8$  и  $45,2 \pm 6,3$  лет соответственно, т.е. молодого работоспособного возраста.

В стационар больные ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ поступали в одинаковые сроки — на  $15,4 \pm 2,3$  и  $18,7 \pm 1,7$  дни дебюта клинических проявлений (нарастание слабости, увеличение живота в объеме, периферические отеки, пожелтение кожи, потемнение мочи). Койко-день при ЦП-ХГА был значимо короче —  $16,7 \pm 4,6$  дней, а при ЦП-ХГМ —  $30,8 \pm 3,1$  дней ( $p < 0,05$ ), что объясняется переводом больных ЦП-ХГА в профильный стационар после получения отрицательных маркеров гепатита С.

Как представлено в табл. 1, из 34 больных ЦП микст этиологии у 25 человек (73,5%) был выявлен 3 генотип вируса, а у 9 (26,5%) — 1 генотип ( $p < 0,05$ ). Низкая вирусная нагрузка (ВН) обнаружена у 31 больного, из них 3 генотип — у 25 чел. (80,6%), у 6 — 1 генотип (19,4%);  $p < 0,001$ . Таким образом, чаще регистрировали больных, имевших 3 генотип и низкую вирусную нагрузку.

Из сопутствующих заболеваний преобладали болезни желудочно-кишечного тракта, причем чаще у пациентов с ЦП-ХГМ — 100% против 86,7% у больных ЦП-ХГА ( $p < 0,05$ ).

При ЦП-ХГМ класса В по Чайлд-Пью значимо чаще регистрировались хронический холецистит 71,4% против 20% при ЦП-ХГА ( $p < 0,05$ ), хронический гастрит — 71,4% против 20% ( $p < 0,05$ ), хронический бронхит — 31,3% против 0% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Внебольничная пневмония, наоборот, достоверно чаще отмечалась при ЦП-ХГА класса В по Чайлд-Пью, чем при ЦП-ХГМ класса В (40% против 0%).

Таблица 1. Распределение больных ЦП-ХГМ по уровню вирусной нагрузки и генотипу

Вирусная нагрузка МЕ/мл	Генотип вируса				Всего больных		
	1 генотип		P <sub>1-3</sub>	3 генотип			
	n	%		n	%	n	%
Высокая $\geq 800\ 000$	3	33,3	$>0,05$	0	0	3	8,8
P <sub>н-в</sub>	$>0,05$			$<0,001$		$<0,001$	
Низкая $< 800\ 000$	6	66,7	$>0,05$	25	100	31	91,2
Итого	9	26,5	$<0,05$	25	73,5	34	100

При ЦП класса С по Чайлд-Пью удельный вес сопутствующих заболеваний был одинаков в обеих группах.

Частота различных клинических симптомов достоверно не различалась при ЦП класса В (табл. 2) и С у больных микст и алкогольной этиологии (табл. 3).

**Таблица 2.** Удельный вес клинических симптомов у больных ЦП класса В по Чайлд-Пью различной этиологии

Жалобы и объективные симптомы	Группа больных				Достоверность  Р
	ЦП-ХГА n=10		ЦП-ХГМ n=16		
	n	%	n	%	
Слабость	10	100	16	100	>0,05
Снижение аппетита	4	40	10	62,5	>0,05
Диспепсические явления	6	60	10	62,5	>0,05
Боли и/или тяжесть в правом подреберье	4	40	7	43,8	>0,05
Изменение характера стула	2	20	5	31,3	>0,05
Головная боль	2	20	7	43,8	>0,05
Кровотечение из носа, десен	2	20	5	31,3	>0,05
Снижение памяти	10	100	13	81,3	>0,05
Нарушение сна	8	80	12	75	>0,05
Желтуха	6	60	13	81,3	>0,05
Асцит	4	40	5	31,3	>0,05
Повышение температуры тела до 37,5	4	40	11	68,8	>0,05
Повышение температуры тела до 38,5	4	40	1	6,3	>0,05
Отеки	2	20	6	37,5	>0,05
Вторичные печеночные знаки	10	100	16	100	>0,05
Контрактура Дюпюитрена	0	0	1	6,3	>0,05
Гематома	0	0	3	18,8	>0,05

**Таблица 3.** Удельный вес клинических симптомов у больных ЦП класса С по Чайлд-Пью различной этиологии

Жалобы и объективные симптомы	Группы больных				Достоверность  Р
	ЦП-ХГА кл.С по Чайлд-Пью n=18		ЦП-ХГМ кл.С по Чайлд-Пью n=18		
	n	%	n	%	
Слабость	18	100	18	100	>0,05
Снижение аппетита	16	88,9	17	94,4	>0,05
Диспепсические явления	14	77,8	17	94,4	0,05
Боли и/или тяжесть в правом подреберье	12	66,7	11	61,1	>0,05
Изменение характера стула	8	44,4	6	33,3	>0,05
Головная боль	10	55,6	13	72,2	>0,05
Кровотечение из носа, десен	6	33,3	4	22,2	>0,05
Снижение памяти	14	77,8	14	77,8	>0,05
Нарушение сна	14	77,8	16	88,9	>0,05
Желтуха	16	88,9	17	94,4	>0,05
Асцит	14	77,8	16	88,9	>0,05
Повышение температуры тела до 37,5	12	66,7	13	72,2	>0,05
Повышение температуры тела до 38,5	2	11,1	3	16,7	>0,05
Отеки	10	55,6	14	77,8	>0,05
Вторичные печеночные знаки	18	100	18	100	>0,05
Контрактура Дюпюитрена	2	11,1	4	22,2	>0,05
Гематома	6	33,3	4	22,2	>0,05

При изучении показателей общего анализа крови (табл. 4) выявлено, что у больных как ЦП-ХГА, так и ЦП-ХГМ **класса В по Чайлд-Пью** при поступлении и при выписке отмечалось достоверное снижение количества эритроцитов ( $p < 0,05$ ), гемоглобина ( $p < 0,05$ ) и тромбоцитов ( $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями здоровых лиц. Уровень эритроцитов и гемоглобина регистрировался ниже нормы в течение всего периода пребывания в стационаре и не зависел от этиологии, кроме тромбоцитов, количество которых было достоверно меньше при поступлении у пациентов ЦП-ХГМ, чем у больных ЦП-ХГА —  $133,5 \pm 11,3$  против  $181,0 \pm 19,4$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. Содержание лейкоцитов было в пределах нормальных значений и не зависело от этиологии.

У больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ **класса С по Чайлд-Пью** (табл. 5) наблюдалась аналогичная картина — значимое снижение эритроцитов ( $p < 0,001$ ), гемоглобина ( $p < 0,001$ ), тромбоцитов ( $p < 0,001$ ) в течение всего периода лечения. Необходимо отметить, что у пациентов ЦП-ХГА класса С исходный уровень эритроцитов отмечался значимо ниже, чем у больных ЦП-ХГМ класса С —  $2,8 \pm 0,2$  против  $3,4 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ), а уровень лейкоцитов регистрировался достоверно выше показателей не только здоровых лиц, но и по сравнению с пациентами ЦП-ХГМ как при поступлении, так и при выписке —  $14,7 \pm 2,4$  против  $8,0 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ) и  $13,5 \pm 2,6$  против  $5,9 \pm 0,6$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Динамика биохимических показателей у больных **ЦП различной этиологии класса В по Чайлд-**

**Пью** по среднестатистическим данным представлена в табл. 6. При поступлении они были одинаковы у больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ, кроме активности АЛТ и АСТ, которые достоверно выше отмечались у пациентов с ЦП-ХГМ —  $75,7 \pm 10,6$  против  $33,4 \pm 5,4$  при ЦП-ХГА ( $p < 0,01$ ) и  $216,0 \pm 32,4$  против  $114,8 \pm 21,3$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. Уровень АЛТ в течение всего периода пребывания в стационаре оставался значимо больше у больных ЦП-ХГМ. Содержание билирубина, активность АСТ и ГГТП значительно уменьшались к выписке из стационара по сравнению с исходным уровнем как при ЦП-ХГА, так и ЦП-ХГМ. Только уровень ГГТП при выписке регистрировался достоверно выше у больных ЦП-ХГМ по сравнению с пациентами ЦП-ХГА —  $178,8 \pm 40,3$  против  $47,5 \pm 1,4$  ( $p < 0,01$ ). Значения ЩФ были выше показателей здоровых лиц и не различались между обеими группами.

В связи с большой вариабельностью биохимических показателей был проведен детальный анализ каждого изучаемого параметра в зависимости от степени их повышения. Степень выраженности распределялась следующим образом:

- Б<sub>общ</sub> — 1 подгруппа — в пределах нормы (N); 2 подгруппа — умеренный уровень — выше N — до 5N; 3 подгруппа — выше 5N;
- АЛТ, АСТ — 1 подгруппа — минимальная активность — >N до 3N, 2 подгруппа — умеренная активность — от 3N до 10N; 3 подгруппа — высокая активность — выше 10N;
- ГГТП — 1 подгруппа — минимальная активность — >N до 5N; 2 подгруппа — умеренная активность от 5N до 20N; 3 подгруппа — высокая активность >20N;

Таблица 4. Показатели общего анализа крови у больных ЦП различной этиологии класса В по Чайлд-Пью

NN п/п	Показатели	Средние значения контрольной группы	ЦП-ХГА кл. В по Чайлд-Пью (1) (M±m) n=10			ЦП-ХГМ кл. В по Чайлд-Пью (2) (M±m) n=16			P I (1-2)	P II (1-2)
			I	P (I-II)	II	I	P (I-II)	II		
1	Тромбоциты	260,6±10,7	181,0±19,4 <sup>NN</sup>	0,1	152,0±37,0 <sup>N</sup>	133,5±19,3 <sup>NNN</sup>	0,1	161,7±14,1 <sup>NNN</sup>	<b>0,05</b>	0,1
2	Эритроциты	4,5±0,2	3,3±0,4 <sup>N</sup>	0,1	3,1±0,6 <sup>N</sup>	3,6±0,2 <sup>NN</sup>	0,1	3,4±0,3 <sup>NN</sup>	0,1	0,1
3	Гемоглобин	137,3±2,3	118,6±13,0	0,1	108,7±24,6	119,5±6,1 <sup>N</sup>	0,1	116,7±5,4 <sup>NN</sup>	0,1	0,1
4	Лейкоциты	6,6±0,4	10,3±1,8	0,1	8,2±1,3	7,3±0,8	0,1	7,5±0,8	0,1	0,1

Таблица 5. Показатели общего анализа крови у больных ЦП различного генеза класса С по Чайлд-Пью

NN п/п	Показатели	Средние значения контрольн. гр.	ЦП-ХГА кл. С по Чайлд-Пью (1) (M±m) n=18			ЦП-ХГМ кл. С по Чайлд-Пью (2) (M±m) n=18			P I (1-2)	P II (1-2)
			I	P (I-II)	II	I	P (I-II)	II		
1	Тромбоциты	260,6±10,7	126,9±16,5 <sup>NNN</sup>	0,1	150,8±35,4 <sup>NN</sup>	118,7±15,3 <sup>NNN</sup>	0,1	126,6±15,2 <sup>NNN</sup>	0,1	0,1
2	Эритроциты	4,5±0,2	2,8±0,2 <sup>NNN</sup>	0,1	3,2±0,1 <sup>NNN</sup>	3,4±0,2 <sup>NNN</sup>	0,1	3,1±0,2 <sup>NNN</sup>	<b>0,05</b>	0,1
3	Гемоглобин	137,3±2,3	103,6±6,4 <sup>NNN</sup>	0,1	113,2±5,8 <sup>NNN</sup>	111,0±4,6 <sup>NNN</sup>	0,1	101,6±4,8 <sup>NNN</sup>	0,1	0,1
4	Лейкоциты	6,6±0,4	14,7±3,4 <sup>N</sup>	0,1	13,5±2,6 <sup>N</sup>	<b>8,0±0,8</b>	<b>0,05</b>	<b>5,9±0,6</b>	<b>0,05</b>	<b>0,05</b>

I — Показатели при поступлении

II — Показатели на 2 декаду стационарного лечения

<sup>N</sup> — достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,05

<sup>NN</sup> — достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,01

<sup>NNN</sup> — достоверность по сравнению со здоровыми лицами <0,001

**Таблица 6.** Динамика биохимических показателей у больных ЦП различного генеза класса В по Чайлд-Пью (среднестатистические данные)

Показатели	Билирубин общий			АЛТ			АСТ			ГГТП			ЩФ		
	Этиология	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р	ЦП-ХГМ	ЦП-ХГА	Р
Период заболевания	n=10		n=16	n=10		n=16	n=10		n=16	n=10		n=16	n=10		n=16
<b>I</b>	108,7±20,4	0,1	166,2±32,3	33,4±5,4	<b>0,01</b>	75,7±10,6	114,8±21,3	<b>0,05</b>	216,0±32,4	556,0±124,4	0,1	653,1±126,7	198,3±21,9	0,1	175,7±15,1
<b>PI-II</b>	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		<b>0,05</b>	0,1		<b>0,05</b>	0,1		0,1
<b>II</b>	86,0±12,6	0,1	140,7±23,8	34,0±5,2	<b>0,01</b>	64,1±9,1	72,5±2,0	0,01	114,8±21,3	269,0±96,4	0,1	307,8±72,4	206,0±7,5	0,1	174,4±22,1
<b>PII-III</b>	<b>0,05</b>		0,01	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1
<b>III</b>	44,0±9,7	0,1	54,6±10,7	32,7±6,0	<b>0,05</b>	67,6±13,5	64,0±10,5	0,1	98,4±15,2	47,5±1,4	0,01	178,8±40,3	163,3±38,7	0,1	156,4±12,4
<b>PI-III</b>	<b>0,01</b>		<b>0,01</b>	0,1		0,1	<b>0,05</b>		<b>0,01</b>	<b>0,001</b>		<b>0,01</b>	0,1		0,1

I — Показатели при поступлении

II — Показатели на 10-14 день пребывания в стационаре

III — Показатели к выписке из стационара

ЩФ — 1 подгруппа — в пределах нормы (N); 2 подгруппа — умеренная активность — выше N — до 2N; 3 подгруппа — высокая активность — выше 2N.

Детальный анализ по общему билируину показал, что при поступлении удельный вес так же, как и содержание  $B_{\text{общ}}$  в 1 и 2-й подгруппах не различались между пациентами ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ. К выписке доля больных с нормальными значениями  $B_{\text{общ}}$  (1 подгруппа) регистрировалась значительно больше при ЦП-ХГА, чем при ЦП-ХГМ — 60% против 12,5% ( $p < 0,05$ ). К выписке при умеренно повышенном уровне билирубина (2 подгруппа) достоверно чаще наблюдали пациентов с ЦП в исходе ХГМ по сравнению с ЦП алкогольной этиологии (87,5% против 40%;  $p < 0,05$ ). Самый высокий уровень  $B_{\text{общ}}$  (3 подгруппа) при поступлении регистрировали при ЦП-ХГМ по сравнению с пациентами ЦП-ХГА — 221,7±35,6 против 136,5±9,6 ( $p < 0,05$ ). Аналогично более высокое его среднее значение оставалось и во 2-й декаде пребывания в стационаре — 180,4±23,5 против 109,0±10,7 ( $p < 0,05$ ) соответственно. В это же время доля больных ЦП-ХГМ с высоким уровнем  $B_{\text{общ}}$  была достоверно больше, чем ЦП-ХГА (68,8% против 20%;  $p < 0,05$ ).

Детальный анализ активности АЛТ выявил, что при поступлении было одинаковое количество больных с нормальной и минимальной активностью АЛТ как при ЦП-ХГА, так и ЦП-ХГМ, но значительно больше наблюдалось пациентов ЦП-ХГМ с умеренной активностью АЛТ, в то время, как при ЦП-ХГА таких больных вообще не отмечалось — 18,8% против 0% ( $p < 0,05$ ). Значения АЛТ во 2-й декаде пребывания в стационаре регистрировали достоверно выше у больных ЦП-ХГМ, чем при ЦП-ХГА — 63,1±4,9 против 48±2,3 ( $p < 0,05$ ), а при выписке — 77,7±10,3 против 42±1,3 ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Детальный анализ активности АСТ показал, что при поступлении удельный вес больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ с минимальной и умеренной активностью был одинаков, но доля больных с высокой активностью АСТ отмечалась значительно больше при ЦП-ХГМ, чем при ЦП-ХГА (56,2% против 20%;  $p < 0,05$ ), так же, как и ее уровень (305,9±32,5 против 224,0±10,5;  $p < 0,05$ ). При выписке, наоборот, удельный вес больных с минимальной активностью чаще регистрировался при ЦП-ХГА, чем при ЦП-ХГМ — 90% против 37,5%;  $p < 0,05$ , одновременно уменьшалась степень ее активности — с 65,8±3,7 до 52,0±3,2;  $p < 0,05$ , в то время как при ЦП-ХГМ она оставалась практически на одном уровне — 68,0±14,6 и 64,7±8,7.

Аналогично у больных ЦП-ХГА с умеренной активностью АСТ (2 п/гр.) к выписке наблюдали значимое уменьшение ее уровня по сравнению с исходными данными (с 133,5±9,8 до 110,0±0,0;  $p < 0,05$ ). Кроме того, активность АСТ при ЦП-ХГА была достоверно ниже, чем у пациентов с ЦП-ХГМ — 110,0±0,0 против 133,2±8,8;  $p < 0,05$ ) соответственно. Необходимо подчеркнуть, что к выписке при ЦП-ХГМ наблюдалось увеличение удельного веса больных с умеренной активностью АСТ — 25% против 62,5% ( $p < 0,05$ ), в то время как при ЦП-ХГА имело место тенденция к их снижению — 40% против 10% ( $p > 0,05$ ).

У больных ЦП-ХГМ с высокой степенью активности АСТ (3 подгруппа) отмечалось достоверное снижение к выписке количества больных — с 9 человек до отсутствия таковых, что соответствует 56,2% и 0% ( $p < 0,05$ ).

Детальный анализ активности ГГТП выявил, что при поступлении достоверные отличия регистрировали только в подгруппе с умеренной активностью ГГТП. Так, удельный вес больных ЦП-ХГА был до-

стоверно больше, чем пациентов ЦП—ХГМ (60% против 25%;  $p < 0,05$ ) при одинаковых ее значениях.

У больных ЦП-ХГА с минимальной активностью (1 подгруппа) к выписке наблюдалось значимое снижение степени активности ГГТП по сравнению с исходными данными (с  $142,5 \pm 15,5$  до  $76,8 \pm 12,9$ ;  $p < 0,04$ ). Наоборот, при ЦП-ХГМ ее значения оставались на одном уровне и были достоверно выше, чем при ЦП-ХГА ( $129,1 \pm 12,9$  против  $76,8 \pm 12,9$ ;  $p < 0,01$ ). Кроме того, удельный вес больных ЦП-ХГМ в этой подгруппе к выписке достоверно увеличивался по сравнению с исходными данными — 75% против 31,3% ( $p < 0,05$ ).

Удельный вес пациентов ЦП-ХГМ с высокой активностью ГГТП (3 п/гр.) к выписке достоверно снизился от 43,7% к 0% ( $p < 0,05$ ) за счет увеличения доли больных с ее нормальными значениями — до 75%. Активность ГГТП достоверно снижалась уже во 2-ю декаду только у больных ЦП-ХГА — с  $1154,0 \pm 54,0$  до  $888,5 \pm 19,5$  ( $p < 0,001$ ), оставаясь на высоком уровне у пациентов ЦП-ХГМ —  $1115,4 \pm 129,3$  и  $1049,0 \pm 89,9$ .

Среднестатистические данные биохимических показателей у больных **ЦП различной этиологии класса С по Чайлд-Пью** представлены в табл.7. Как видно, содержание  $B_{\text{общ}}$ , ГГТП и ЩФ при поступлении были значимо выше при ЦП-ХГА по сравнению с ЦП-ХГМ:  $304,5 \pm 27,8$  против  $198,4 \pm 33,2$  ( $p < 0,05$ );  $600,6 \pm 96,5$  против  $319,8 \pm 72,5$  ( $p < 0,05$ ) и  $278,5 \pm 38,2$  против  $165,9 \pm 15,8$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. Все они достоверно уменьшались к выписке из стационара как у больных ЦП-ХГА, так и ЦП-ХГМ, кроме ЩФ, активность которой оставалась на одном уровне у пациентов ЦП-ХГМ. При выписке

достоверная разница между группами наблюдалась только в активности ГГТП —  $310,4 \pm 53,7$  при ЦП-ХГА против  $153,5 \pm 32,0$  при ЦП-ХГМ ( $p < 0,05$ ).

Активность АЛТ и АСТ у больных обеих групп была значимо выше нормы как при поступлении, так и при выписке и существенно не различалась между группами.

В связи с большой вариабельностью у больных циррозами печени класса С по Чайлд-Пью был проведен детальный анализ биохимических показателей в зависимости от степени их повышения, так же, как и у больных ЦП класса В по Чайлд-Пью.

Детальный анализ уровня  $B_{\text{общ}}$  показал отсутствие больных с нормальным содержанием билирубина (1 подгруппа) при ЦП-ХГА, а при ЦП-ХГМ они были единичны. У всех 18 (100%) пациентов ЦП алкогольного генеза при поступлении было высокое содержание билирубина, уровень которого достоверно снижался к выписке — с  $304,5 \pm 27,8$  до  $98,3 \pm 17,6$ ;  $p < 0,001$ . Наоборот, пациенты с умеренно повышенным количеством  $B_{\text{общ}}$  (2 подгруппа) наблюдались только при ЦП-ХГМ класса С по Чайлд-Пью во 2-ю декаду лечения 27,8% против 0% ( $p < 0,05$ ) при ХГА и выписке 55,6% против 0% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Удельный вес больных ЦП-ХГМ с высоким уровнем  $B_{\text{общ}}$  (3 подгруппа) достоверно уменьшался к выписке — с 83,3% до 27,8%;  $p < 0,05$ , в то время как все пациенты ЦП-ХГА оставались в этой подгруппе. Необходимо подчеркнуть, что значения билирубина в данной подгруппе достоверно снижались к выписке, как при ЦП-ХГА, так и при ЦП-ХГМ —

**Таблица 7.** Динамика биохимических показателей у больных ЦП различного генеза класса С по Чайлд-Пью (среднестатистические данные)

Показатели	Билирубин общий		АЛТ		АСТ		ГГТП		ЩФ						
	ЦП-ХГА n=18	Р	ЦП-ХГМ n=18	ЦП-ХГА n=18	Р	ЦП-ХГМ n=18	ЦП-ХГА n=18	Р	ЦП-ХГМ n=18	ЦП-ХГА n=18	Р	ЦП-ХГМ n=18			
<b>I</b>	<b>304,5±27,8</b>	<b>0,05</b>	<b>198,4±33,2</b>	101,6±30,9	0,1	73,2±9,9	127,3±10,4	0,1	166,7±19,8	<b>600,6±96,5</b>	<b>0,05</b>	<b>319,8±72,5</b>	<b>278,5±38,2</b>	<b>0,05</b>	<b>165,9±15,8</b>
<b>Р I-II</b>	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1	<b>0,01</b>		0,1	<b>0,05</b>		0,1
<b>II</b>	<b>292,8±33,4</b>	<b>0,05</b>	<b>159,6±36,7</b>	55,4±7,8	0,1	54,9±6,8	122,0±10,0	0,1	139,5±19,4	388,4±80,0	0,1	207,7±52,7	173,2±29,0	0,1	162,4±13,1
<b>Р II-III</b>	<b>0,01</b>		<b>0,05</b>	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1	0,1		0,1
<b>III</b>	98,3±17,6	0,1	75,6±14,7	118,3±62,1	0,1	62,2±11,5	144,6±36,2	0,1	125,6±22,5	<b>310,4±53,7</b>	<b>0,05</b>	<b>153,5±32,0</b>	180,7±15,7	0,1	142,5±17,8
<b>Р I-III</b>	<b>0,001</b>		<b>0,01</b>	0,1		0,1	0,1		0,1	<b>0,05</b>		<b>0,05</b>	<b>0,05</b>		0,1

I — Показатели при поступлении

II — Показатели на 10-14 день пребывания в стационаре

III — Показатели к выписке из стационара

с  $304,5 \pm 27,8$  до  $98,3 \pm 17,6$  ( $p < 0,001$ ) и с  $233,6 \pm 32,8$  до  $134,8 \pm 23,2$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Детальный анализ активности АЛТ выявил одинаковый удельный вес пациентов в обеих группах при различной степени активности АЛТ. Ее исходный уровень также не зависел от этиологии ЦП. Однако при выписке высокая степень активности АЛТ (3 подгруппа) регистрировалась достоверно выше при ЦП алкогольной этиологии по сравнению с ЦП-ХГМ класса С по Чайлд-Пью —  $366,0 \pm 11,8$  против  $143,5 \pm 21,5$  ( $p < 0,001$ ).

Детальный анализ активности АСТ показал, что удельный вес больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ был одинаков и не зависел от степени активности АСТ во все периоды пребывания в стационаре. Однако минимальные значения АСТ (1 подгруппа) были достоверно выше при ЦП-ХГА, чем при ЦП-ХГМ во 2-й декаде  $94,3 \pm 2,0$  против  $64,2 \pm 6,6$  ( $p < 0,01$ ) и при выписке  $80,8 \pm 4,7$  против  $57,7 \pm 9,0$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Максимальная степень активности АСТ (3 подгруппа) регистрировалась при поступлении у больных ЦП в исходе ХГМ и была достоверно выше, чем у пациентов с ЦП-ХГА ( $250,6 \pm 23,1$  против  $186,0 \pm 3,6$ ;  $p < 0,05$ ), а при выписке, наоборот, при ЦП алкогольного генеза ( $740,0 \pm 0,0$  против  $277,0 \pm 6,0$ ;  $p < 0,001$ ) соответственно. Кроме того, в группе больных ЦП-ХГМ к выписке отмечалось значимое уменьшение доли пациентов с высокой активностью АСТ ( $\geq 5N$ ) — с  $38,9\%$  до  $11,1\%$  ( $p < 0,05$ ).

Детальный анализ активности ГТТП показал, что удельный вес больных с минимальной активностью ГТТП (1 подгруппа) регистрировался достоверно больше при ЦП-ХГМ, чем при ЦП-ХГА: при поступлении —  $66,7\%$  против  $22,2\%$  ( $p < 0,05$ ), на 2-й декаде стационарного лечения —  $72,2\%$  против  $33,3\%$  ( $p < 0,05$ ), и при выписке  $88,9\%$  против  $44,4\%$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. При этом активность ГТТП при поступлении значимо меньше была при ЦП микст этиологии по сравнению с алкогольной этиологией —  $94,6 \pm 12,7$  против  $173,0 \pm 0,6$  ( $p < 0,001$ ). Необходимо отметить, что значимое уменьшение степени активности данного показателя в динамике наблюдалось только у больных ЦП алкогольной этиологии — с  $173,0 \pm 0,6$  до  $122,0 \pm 10,4$  ( $p < 0,001$ ).

Удельный вес больных с умеренной активностью ГТТП (2 подгруппа), наоборот, достоверно больше наблюдался при ЦП-ХГА по сравнению с ЦП-ХГМ на 2-й декаде лечения —  $55,6\%$  против  $22,2\%$  ( $p < 0,05$ ) и при выписке —  $44,4\%$  против  $11,1\%$  ( $p < 0,05$ ) при неизменяющемся умеренно высоком ее уровне. При этом у больных ЦП-ХГМ к выписке отмечалось достоверное увеличение степени активности ГТТП — с  $276,7 \pm 46,0$  до  $457,0 \pm 72,5$  ( $p < 0,05$ ).

Доля больных с максимальным уровнем ГТТП (3 подгруппа) была одинакова при различной этиологии ЦП, но значимое уменьшение к выписке количества больных отмечалось только при ЦП-ХГА — с  $33,3\%$  до  $5,6\%$  ( $p < 0,05$ ). Степень активности ГТТП на 2-й декаде лечения достоверно выше регистрировалась при ЦП алкогольной этиологии, чем при ЦП-ХГМ —  $1004 \pm 11,7$  против  $938,0 \pm 0$  ( $p < 0,001$ ).

## Обсуждение результатов

Подводя итоги, можно констатировать, что в группах ЦП-ХГМ и ЦП-ХГА преобладали мужчины работоспособного возраста.

При ЦП класса В по Чайлд-Пью сопутствующие заболевания достоверно чаще регистрировались у пациентов ЦП-ХГМ, чем ЦП-ХГА. При ЦП класса С по Чайлд-Пью не отмечалось достоверной разницы между группами по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний.

Удельный вес клинических симптомов достоверно не различался между группами как при ЦП класса В по Чайлд-Пью, так и при ЦП класса С.

Изучение общего анализа крови показало, что у **пациентов ЦП класса В и С по Чайлд-Пью** вне зависимости от этиологии были выявлены: достоверное снижение среднего содержания эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов по сравнению с уровнем здоровых лиц. **При ЦП класса В** наиболее низкий исходный уровень тромбоцитов отмечался у больных ЦП микст этиологии по сравнению с показателями пациентов с ЦП-ХГА ( $p < 0,05$ ), что, вероятно, обусловлено образованием из мегакариоцитов костного мозга «слабых» тромбоцитов с измененными свойствами в результате репликации вируса в клетках костномозгового окружения и, как следствие, укорочение срока их жизни [4].

**При ЦП класса С по Чайлд-Пью** у больных ЦП-ХГА по сравнению с показателями контрольной группы и пациентов с ЦП-ХГМ наблюдался наиболее низкий исходный средний уровень эритроцитов ( $p < 0,05$ ) и достоверно высокое содержание лейкоцитов ( $p < 0,05$ ) как при поступлении, так и при выписке. Сниженное количество эритроцитов при ЦП алкогольного генеза можно объяснить тем, что этанол оказывает непосредственное воздействие на мембраны эритроцитов: уменьшается плотность упаковки фосфолипидов в их мембране, увеличивается относительное содержание холестерина фракции, насыщенных жирных кислот. В результате увеличиваются размеры эритроцитов, изменяется форма с резким снижением фильтрационной способности и, вследствие этого укорачивается срок их жизни с развитием анемии [5, 6, 13].

Среднестатистические данные биохимических показателей при **циррозе печени класса В по Чайлд-Пью** показали, что при поступлении биохимические параметры были одинаковы у больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ, кроме активности АЛТ и АСТ, которые достоверно выше отмечались у пациентов с ЦП-ХГМ. При выписке активность АЛТ и ГГТП регистрировались достоверно выше у больных ЦП-ХГМ, чем у пациентов ЦП-ХГА.

Таким образом, при ЦП класса В степень изменения основных биохимических показателей также, как и их длительность, была больше у больных ЦП сочетанной этиологии, чем у пациентов с ЦП алкогольной этиологии, что, возможно, связано с наличием двух повреждающих факторов в организме — ВГС и алкоголя.

При анализе биохимических показателей у **больных ЦП класса С по Чайлд-Пью** выяснилось, что исходные показатели, отражающие холестаза — общий билирубин, ГГТП и ЩФ регистрировались достоверно выше при циррозе алкогольного генеза, чем при циррозе в исходе микст-гепатита, существенно снижаясь и не отличаясь между группами к выписке из стационара, кроме активности ГГТП, которая оставалась значимо выше при ЦП-ХГА, чем при ЦП-ХГМ. Активность ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ) в течение всего периода заболевания отмечалась достоверно выше значений контрольной группы и не зависела от этиологии ЦП.

Проведенный детальный анализ биохимических показателей у больных ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ, **класса С по Чайлд-Пью** в зависимости от степени их повышения показал, что удельный вес пациентов с высоким уровнем  $B_{\text{общ}}$ , АЛТ, АСТ и ГГТП достоверно чаще регистрировался при ЦП-ХГА по сравнению с ЦП-ХГМ.

Таким образом, выраженность и динамика биохимических показателей у больных ЦП класса В различной этиологии отличается от таковых у пациентов ЦП класса С. Так, детальный анализ показал, что при выписке уровень общего билирубина, активность АЛТ, АСТ, ГГТП были максимально выражены при большем удельном весе у больных ЦП-ХГМ класса В, а при классе С, наоборот, у пациентов ЦП-ХГА.

## Выводы

1. При циррозе печени микст-этиологии (ВГС+алкоголь) достоверно чаще регистрируются больные с 3 генотипом и низкой вирусной нагрузкой.

2. Удельный вес клинических симптомов не зависел от этиологии и класса цирроза печени.

3. Максимальная степень изменения основных биохимических показателей наблюдается у больных циррозом печени сочетанной этиологии класса В, а при алкогольном генезе — у больных циррозом печени класса С.

Ⓐ

## Список литературы:

1. Белякин С.А., Бобров Н.А., Плюснин С.В. Уровень потребления алкоголя населением и смертность, обусловленная циррозами печени. Как они связаны? Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009; 5: 3-9.
2. Винницкая Е.В., Киселева А.В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта. Эффективная фармакотерапия. 2014; 7: 22-28.
3. Дядык, А.И. Цирроз печени. Новости медицины и фармации. 2013; 5 (449); 24-31.
4. Корой П.В. Механизмы нарушения и особенности регуляции функции тромбоцитов при хронических заболеваниях печени: дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2002; 188 с.
5. Кручинина М.В. Алкогольные поражения печени: взаимосвязь электрических, вязкоупругих характеристик эритроцитов и структуры их мембран. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2008; 6(2): 96-102.
6. Кушнерова Н.Ф., Лесникова Л.Н. Влияние хаурантина на процессы восстановления липидной составляющей мембран эритроцитов после поражения этиловым спиртом. Наркология. 2003; 5: 25-28.
7. Лопаткина Т.Н. Оценка выживаемости и риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных циррозом печени сочетанной (вирусной, алкогольной) этиологии. Терапевтический архив. 2002; 2: 44-46.
8. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Практич. рук. Пер. с нем. Изд. 2-е Москва: ГЭОТАР — МЕД, 2004; 718 с.
9. Мицура В.М. HCV — ассоциированный цирроз печени: клинические проявления и причины неблагоприятных исходов. Клиническая инфектология и паразитология. 2013; 3: 75-82.
10. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. Спб.: Диалект; Москва: БИНОМ, 2005; 864 с.
11. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкогольных болезней печени. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002; 2: 6-13.
12. Яковенко, А.В. Цирроз печени: вопросы терапии. Consilium Medicum. 2006; 8(7): 13-17.
13. Ho С. Chronic ethanol intoxication induces adaptive changes at the membrane protein/lipid interface. Biochimica et biophysica acta. 1994; 1189(2): 135-142.
14. Khan M.K. How much does alcohol. Contribute to the variability of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C? J. Gastroenterol. Hepatol. 1998; 13(4): 419-426.
15. Pounard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet. 1997; 332(9055): 1457-1462.

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