

УДК 616.36-004.4-071.1-06-037:616.831-02

## ВЛИЯНИЕ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ НА ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ АЛКОГОЛЬНОГО АНАМНЕЗА

**Рачковский М.И., Черногорюк Г.Э., Калачева Т.П., Белобородова Е.В., Белобородова Э.И., Варвянская Н.В., Шепелева Е.Г., Фисенко А.Ю., Шаловой А.А.**  
*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, e-mail: m.rachkovskiy@yandex.ru*

Проведено 3-летнее наблюдательное проспективное исследование по оценке прогностической значимости показателей алкогольного анамнеза у 203 больных циррозом печени алкогольной этиологии. Группы умерших и выживших больных за одинаковые периоды наблюдения сравнивались по суточной дозе алкоголя, суммарной (за все годы) дозы принятого алкоголя и частотам (режимам) приема алкоголя. Статистически значимые отличия в сравниваемых группах получены только по показателям частоты приема алкоголя. Более частый режим приема алкоголя связан с повышенной летальностью цирроза печени. Это обусловлено трудностью определения суточной дозы алкоголя больными, которым легче вспомнить частоту употребления алкоголя, чем его количество. Наличие энцефалопатии (печеночной и алкогольной) у данной категории больных осложняет процесс определения суточной дозы употребляемого алкоголя и является основной причиной ограничения использования данного показателя при прогнозировании выживаемости больных алкогольным циррозом печени. По нашим данным, в клинической практике наиболее высокую значимость в прогнозе выживания больных алкогольным циррозом печени с признаками энцефалопатии (печеночной и алкогольной) имеет анамнестическое определение частоты приема алкоголя.

**Ключевые слова:** алкоголь, цирроз печени, прогноз

## INFLUENCE OF ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC CIRRHOSIS ON PROGNOSTIC INDICATORS OF ALCOHOL ANAMNESIS

**Rachkovskiy M.I., Chernogoryuk G.E., Kalacheva T.P., Beloborodova E.V., Beloborodova E.I., Varvyanskaya N.V., Shepeleva E.G., Fisenko A.Y., Shalovay A.A.**  
*Siberian state medical university, Tomsk, e-mail: m.rachkovskiy@yandex.ru*

Conducted a 3-year prospective observational study evaluating the prognostic value of the indicators of alcohol anamnesis from 203 patients with cirrhosis alcoholic etiology. Group of the deceased and surviving patients for the same periods was compared to the daily dose of alcohol, the total (for all years) dose taken alcohol and frequencies (modes) of alcohol. Statistically significant differences in the comparison groups received only in terms of frequency of alcohol intake. More frequent intake of alcohol is associated with increased mortality cirrhosis. This is due to the difficulty of establishing a daily dose of alcohol patients who find it easier to recall the frequency of alcohol consumption than its quantity. The presence of encephalopathy (liver and alcoholic) in this category of patients complicates the process of determining the daily dose of alcohol consumed and is the main reason for limiting the use of this index in predicting survival in patients with alcoholic cirrhosis. According to our data, in clinical practice, the most high significance in the prediction of survival in patients with alcoholic cirrhosis with signs of encephalopathy (hepatic and alcohol) has a medical history of determining the frequency of alcohol intake.

**Keywords:** alcohol, cirrhosis, forecast

Алкоголь – ведущая причина цирроза печени (ЦП) в развитых странах [8] и одна из главных причин трансплантации печени в США и Европе [11]. Алкоголь как фактор, способствующий развитию ЦП, признан к 1975 году большинством врачей у нас в стране и за рубежом [1]. Уже давно получены эпидемиологические данные о прямой связи уровня потребления алкоголя в странах и частоты ЦП. Дополнительные аргументы – это возможность развития алкогольного ЦП у приматов и описания острого алкогольного гепатита (ОАГ) [1, 4].

По данным А.И. Хазанова и соавт., изучавших этиологические факторы ЦП у 1726 стационарных больных (на базе ГВКГ

им. Н.Н. Бурденко и 3 ЦВК им. А.А. Вишневского), лечившихся в период с 1996 по 2005 гг., алкогольная этиология встречалась в 45,2% случаев, HCV-ЦП – 23,6%, HBV-ЦП – 16,6% [1]. Среди летальных ЦП алкогольная этиология была в 74,3% случаев, а вирусная (HBV и HCV) – в 25,7% случаев [1]. По данным М.В. Маевской алкогольные ЦП составляют 39,7%, а вирусные – 19,9% среди стационарных больных ЦП [2]. Представленные показатели свидетельствуют о значительном преобладании в этиологической структуре ЦП алкогольного и вирусного факторов, причем среди летальных ЦП алкогольная этиология доминирует.

Ш. Шерлок и Дж. Дули сообщают, что при алкогольном ЦП полное воздержание от употребления алкоголя обеспечивает лучший прогноз, чем при криптогенном ЦП [5]. Другие авторы также находят связь употребления алкоголя с худшим прогнозом при ЦП [7]. Анализ более 8 тысяч госпитализаций больных ЦП в Великобритании с 1968 по 1999 год выявил самую высокую смертность при алкогольной этиологии заболевания, превышавшую более чем в 2,5 раза смертность при вирусной этиологии и первичном билиарном циррозе [9]. Авторы исследования отмечают, что при алкогольном ЦП в патологический процесс вовлекаются все жизненно важные органы и иммунная система, и на протяжении 30 лет показатели смертности при алкогольном ЦП мало изменились [9]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что самым значимым этиологическим фактором, определяющим летальный исход, является алкоголь.

Установление алкогольной этиологии ЦП, дозы принимаемого алкоголя, алкогольного стажа и режима приема алкоголя – все это служит важными прогностическими факторами заболевания. Гепатотоксичными считаются дозы чистого этанола 40–80 г в сутки [3].

Однако сбор алкогольного анамнеза у пациентов может представлять определенные трудности как по выявлению самого факта злоупотребления алкоголем, так и по уточнению режима и количества принятого алкоголя в течение одного алкогольного эксцесса, что и определило актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования:** определить прогностическую значимость анамнестических данных по количеству и режиму приема алкоголя у больных циррозом печени алкогольной этиологии.

#### Материалы и методы исследования

Исследование обсервационное, проспективное (когортное), с оценкой конечной твердой точки – наступления летального исхода от ЦП. В исследование были включены 203 больных ЦП алкогольной этиологии. Возраст больных от 26 до 75 лет (Me = 50 лет), 105 мужчин и 98 женщин. Период наблюдения за больными составлял от 1 до 36 месяцев. За все время наблюдения умер 101 из 203 пациентов. Данные о дате смерти пациентов, умерших вне стационара, получены по результатам телефонных опросов родственников. Диагноз ЦП подтвержден морфологически (лапароскопия с биопсией) у 3 больных, остальным выставлен на основании наличия признаков диффузного повреждения печени с деформацией сосудистого рисунка по данным УЗИ, наличия синдрома печеночно-клеточной недостаточности и инструментально доказанного синдрома портальной гипертензии (варикозное расширение вен желудка и пищевода, асцит). Алкогольная этиология ЦП опре-

делена указанием в анамнезе на многолетнее злоупотребление алкоголем.

Вирусная этиология ЦП исключалась по данным вирусологического исследования сыворотки крови на маркеры HBV (HBsAg, а/т классов М и G к HBcAg, ДНК HBV), HCV (а/т классов М и G к HCV, РНК HCV) и HDV (а/т к HDV).

Все пациенты проживали на территории Томской области. У всех включенных в исследование пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании, а также всем больным вручен информационный листок испытуемого. Никакие исследования не проводились, если была вероятность развития серьезных осложнений и предполагаемая польза от исследования была меньше возможного вреда, причиняемого здоровью пациентов.

Критерии включения больных в исследование: верификация в Томской областной клинической больнице диагноза ЦП или поступление в стационар в связи с декомпенсацией (асцит, кровотечение или острый алкогольный гепатит) ЦП алкогольной и смешанной этиологии; согласие больного на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая патология – правожелудочковая сердечная недостаточность, сахарный диабет тяжелого течения, онкопатология, туберкулез, аутоиммунные заболевания, болезни почек с почечной недостаточностью, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, психические заболевания; острые инфекционные заболевания; отказ больного от участия в исследовании.

Больные были разделены на 2 группы (умершие – 1-я группа и выжившие – 2-я группа) по периодам: 1, 3, 6, 12, 18, 24 и 36 месяцев. Группы умерших и выживших больных ЦП по указанным периодам были сопоставимы по полу и возрасту. У всех пациентов были выявлены признаки печеночной энцефалопатии различной степени выраженности.

Сбор информации по алкогольному стажу и количеству употребляемого алкоголя проводился в ходе расспроса больных и их родственников. Выяснить это удалось не у всех больных ЦП, злоупотребляющих алкоголем, что было обусловлено выраженной энцефалопатией (печеночной и алкогольной) и отсутствием родственников, которые бы владели информацией по данному вопросу. Больным ЦП проще было отвечать на вопросы о частоте приема алкоголя в неделю, чем о его количестве. Суточная доза алкоголя рассчитывалась при помощи формулы Widmark:  $об\% \times 0,8 = \text{количество алкоголя в граммах на } 100 \text{ мл напитка}$  [3]. Суммарное количество принятого алкоголя отдельным больным ЦП рассчитывалось путем умножения суточного количества на частоту алкоголизации (количество раз в неделю) и на количество недель за весь период алкогольного анамнеза.

В настоящей работе эмпирическим путем разработана и клинически апробирована условная шкала градации режимов приема алкоголя больными: 1-я градация – прием алкоголя 1–2 раза в неделю без запоев; 2-я градация – прием алкоголя 3–4 раза в неделю, включая запои до 3 дней 1 раз в месяц; 3-я градация – прием алкоголя более 4 раз в неделю, включая запои больше 3 дней более 1 раза в месяц.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica v6.0 (StatSoft, США). Проверка групп на нормальность распределения признаков проведена с помощью критерия

Лиллиефорса. Распределение признаков в сравниваемых группах не подчинялось законам нормального распределения ( $p < 0,05$  для критерия Лиллиефорса), поэтому сопоставимость групп по полу и возрасту, а также сравнение показателей между группами проводилось при помощи непараметрического критерия Манна – Уитни. Проблема множественных сравнений преодолевалась применением метода Краскела – Уоллиса. Проверка нулевой гипотезы об отсутствии различий между умершими и выжившими больными ЦП по частотам распределения градаций режима приема алкоголя проводилась с использованием критерия  $\chi^2$  (Пирсона). Нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Алкогольный стаж по всей выборке больных ЦП составлял от 4 до 40 лет, медиана – 16 лет. Медиана количества употребляемого этанола в сутки по всей выборке – 86 мл, нижний квартиль – 29 мл, верхний квартиль – 229 мл. Суммарное количество принятого алкоголя отдельным больным ЦП за весь период алкогольного анамнеза составило по всей выборке за все годы до включения в исследование: медиана – 443,5 литра чистого этанола, нижний квартиль – 157 литров, верхний квартиль – 1502 литра. При оценке суточ-

ного и суммарного (за все годы) количества употребляемого алкоголя не выявлено статистически значимых отличий между группами умерших и выживших больных ЦП.

В литературе встречаются данные о влиянии количества употребленного в течение всей жизни алкоголя на развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), развитие которой значительно ухудшает прогноз при ЦП. Так, при суммарном количестве употребленного за всю жизнь алкоголя, равном или превышающем 600 литров, риск развития ГЦК был выше в 4,5 раза по сравнению с лицами, употребившими меньшее суммарное количество алкоголя [6]. Поскольку данное исследование проводилось в популяции японцев, имеющих генетические особенности метаболизма алкоголя, средний вес которых составляет около 55 кг, то применять это прогностическое количество алкоголя для европеоидов некорректно. В другом исследовании не выявлено влияния особенностей употребления алкоголя на выживаемость больных ЦП алкогольной этиологии [10].

Анализ частоты приема алкоголя в группах умерших и выживших больных ЦП выявил статистически значимые отличия для периодов 6, 24 и 36 месяцев (таблица).

Частота приема алкоголя в группах умерших и выживших больных ЦП

Периоды	Частота приема алкоголя	Умершие больные, количество человек			Выжившие больные, количество человек			Критерий $\chi^2, P$	
		$n^*$	1 градация**	2 градация <sup>^</sup>	3 градация <sup>^^</sup>	$n$	1 градация		2 градация
1 месяц	17	1	5	11	186	46	52	88	0,19
3 месяца	33	4	11	18	170	43	46	81	0,26
6 месяцев	55	6	17	32	145	40	38	67	0,043
12 месяцев	77	13	20	44	111	30	30	51	0,20
18 месяцев	89	18	21	50	79	22	24	33	0,17
24 месяца	96	21	22	53	58	18	20	20	0,044
36 месяцев	101	21	26	54	26	12	9	5	0,004

Примечания: \* – число больных; \*\* – прием алкоголя 1–2 раза в неделю; <sup>^</sup> – прием алкоголя 3–4 раза в неделю, запой до 3 дней 1 раз в месяц; <sup>^^</sup> – прием алкоголя более 4 раз в неделю, запой больше 3 дней более 1 раза в месяц.

Чем чаще больные ЦП употребляли алкоголь в анамнезе, тем выше была их смертность в будущем. Выявлено также чередование периодов отсутствия различий в смертности и их присутствия у больных ЦП. Это можно объяснить следующим образом. В периоды 1 и 3 месяца после включения в исследование больные ЦП не употребляли или значительно ограничивали употребление алкоголя, поскольку момент включения в исследование связан с декомпенсацией ЦП и нахождением пациентов

в стационаре. После стабилизации состояния и выписки из стационара больные возобновляли прием алкоголя, и у тех, кто привык делать это чаще, в большем проценте случаев развивался ОАГ, приводивший к декомпенсации ЦП и летальному исходу, по сравнению с больными, реже употреблявшими алкоголь. Поэтому фиксируется различие в летальности в период 6 месяцев. Повторное поступление больных ЦП в стационар заставляет опять прекратить прием алкоголя и наблюдается отсутствие разли-



чий в 12 и 18 месяцев, затем цикл повторяется, что приводит к увеличению летальности в периоды 24 и 36 месяцев у больных, чаще употреблявших алкоголь. Следует также отметить, что более частое употребление алкоголя дает меньше времени на восстановление гепатоцитов в период абстиненции, что является значимым патогенетическим фактором, обуславливающим прогрессирование ЦП и наступление летального исхода. Поэтому частота употребления алкоголя в анамнезе была связана с худшей выживаемостью больных ЦП. Это согласуется с мнением большинства исследователей о связи отказа от употребления алкоголя с лучшей выживаемостью при алкогольном ЦП [5].

Важно подчеркнуть, что не подвергается сомнению влияние выраженности воздействия этиологического фактора на прогрессирование ЦП. Применительно к алкогольным ЦП – это суточная доза алкоголя и длительность его употребления больными [5]. Несмотря на разработанные и представленные в литературе методики определения суточной дозы употребляемого больными алкоголя, рассчитанная суточная доза является приближенной к реальной, а то и сильно отличается от нее. Это обусловлено, по нашему мнению, трудностью определения этой дозы больными, которым легче вспомнить частоту употребления алкоголя, чем его количество. Оценка дозы принимаемого алкоголя – это более сложный мнестический процесс. Можно сделать вывод, что наличие энцефалопатии (печеночной и алкогольной) у данной категории больных в большей степени осложняет процесс определения суточной дозы употребляемого алкоголя, чем режима его приема. Поэтому в настоящем исследовании не получено статистически значимого влияния суточной дозы употребляемого алкоголя на выживаемость.

### Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее высокую значимость в прогнозе выживания больных алкогольным ЦП с признаками энцефалопатии (печеночной и алкогольной) имеет анамнестическое определение частоты приема алкоголя согласно представленным графикам, которые могут использоваться в клинической практике для оценки прогноза заболевания у конкретного больного.

### Список литературы

1. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы / А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, А.П. Васильев и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 19–27.
2. Маевская М.В. Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов гепатитов В и С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 2. – С. 25–38.
3. Маевская М.В. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени / М.В. Маевская, М.А. Морозова,

В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 1. – С. 4–10.

4. Хазанов А.И. Итоги длительного изучения (1946–2005) этиологии циррозов печени у стационарных больных // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 2. – С. 11–18.

5. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: практич. рук.: пер. с англ. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.

6. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma / M. Munaka, K. Kohshi, T. Kawamoto et al. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 129. – P. 355–360.

7. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit / H. Bell, J. Jahnsen, E. Kittang et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39, № 9. – P. 858–863.

8. Reuben, A. Alcohol and the liver / A. Reuben // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 22, № 3. – P. 263–271.

9. Roberts, S.E. Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999 / S.E. Roberts, M.J. Goldacre, D. Yeates // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 11. – P. 1615–1621.

10. Survival in alcoholic liver cirrhosis: prognostic value of portal pressure, size of esophageal varices and biochemical data. Comparison with Child classification / J. Zimmerer, I. Haubitz, D. Mainos et al. // Z. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 34, № 7. – P. 421–427.

11. Tome, S. Current management of alcoholic liver disease / S. Tome, M.R. Lucey // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2004. – Vol. 19, № 7. – P. 707–714.

### References

1. Hazanov A.I., Plyusnin S.V., Vasilev A.P., Pavlov A.I., Pehtashev S.G., Skvorcov S.V., Bobrov A.P., Onufrievich A.D. Alkogolnie i virusnie cirrozi pečeni u stacionarnih bolnih (1996–2005 gg.): rasprostranennost i ishodi. Ros. журн. Gastroenterol., gepatol., koloproktol., 2007, T. 17, no. 2, pp. 19–27.
2. Maevskaya M.V. Klinicheskie osobennosti tyazjelih form alkogolnoi bolezni pečeni. Rol virusov gepatitov B i C. Ros. журн. gastroenterol., gepatol., koloproktol., 2006, T. 16, no. 2, pp. 25–38.
3. Maevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T. Algoritm vedeniya pacientov s alkogolnoi boleznyu pečeni. Ros. журн. gastroenterol., gepatol., koloproktol., 2011, T. 21, no. 1, pp. 4–10.
4. Hazanov A.I. Itogi dlitel'nogo izučeniya (1946–2005) etiologii cirrozov pečeni u stacionarnih bolnih. Ros. журн. gastroenterol., gepatol., koloproktol., 2006, T. 16, no. 2, pp. 11–18.
5. Sherlok Sh., Duli Dj. Zabolevaniya pečeni i jelchnih putei: praktich. ruk.: per. s angl. M.: GEOTAR-MED, 2002. 864 p.
6. Munaka M., Kohshi K., Kawamoto T., Takasawa S., Nagata N., Itoh H., Oda S., Katoh T. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 2003, Vol. 129, pp. 355–360.
7. Bell H., Jahnsen J., Kittang E., Raknerud N., Sandvik L. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. Scand. J. Gastroenterol., 2004, Vol. 39, no. 9, pp. 858–863.
8. Reuben A. Alcohol and the liver. Curr. Opin. Gastroenterol., 2006, Vol. 22, no. 3, pp. 263–271.
9. Roberts S.E., Goldacre M.J., Yeates D. Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. Gut., 2005, Vol. 54, no. 11, pp. 1615–1621.
10. Zimmerer J., Haubitz I., Mainos D., Hadass H., Titator W. Survival in alcoholic liver cirrhosis: prognostic value of portal pressure, size of esophageal varices and biochemical data. Comparison with Child classification. Z. Gastroenterol., 1996, Vol. 34, no. 7, pp. 421–427.
11. Tome S., Lucey M.R. Current management of alcoholic liver disease. Aliment. Pharmacol. Ther., 2004, Vol. 19, no. 7, pp. 707–714.

### Рецензенты:

Агеева Т.С., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск;

Тюкалова Л.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 29.12.2014.