

УДК 616.36-004-07

Продолжительность жизни больных и прогностическое значение проявлений и осложнений цирроза печени

Г.К. Мироджов, С.А. Аvezов, Н.С. Тухтаева, А. Бахтибеков, М.М. Гиясов

(Институт гастроэнтерологии Министерства здравоохранения Республики Таджикистан)

Lifetime of patients and prognostic value of manifestations and complications of liver cirrhosis

G.K. Mirodzhov, S.A. Avezov, N.S. Tukhtayeva, A. Bakhtibekov, M.M. Giasov

Цель исследования. Изучение распространенности цирроза печени (ЦП) в Таджикистане, выживаемости, продолжительности жизни и основных причин смерти больных, а также оценка прогностического значения проявлений и осложнений ЦП.

Материал и методы. Обследованы 1374 больных ЦП. Основными этиологическими факторами развития заболевания были: вирус гепатита В, вирус гепатита С, алкоголь.

Результаты. Заболеваемость вирусным ЦП в Таджикистане не отличается от показателей в России и некоторых западных странах и составляет 2,32 на 10 000 взрослого населения. Алкогольный ЦП и первичный билиарный цирроз встречаются соответственно более чем в 10 и 5 раз реже. Продолжительность жизни и 3-летняя выживаемость пациентов зависят от степени компенсации цирротического процесса. Наиболее высокая 3-летняя выживаемость пациентов с момента установления диагноза была при ЦП класса А: 79% против 28% при ЦП класса С. У 89% больных причина смерти была непосредственно связана с осложнениями цирроза. Печеночная энцефалопатия и кровотечение служат достоверными критериями прогноза выживаемости больных ЦП. Гепаторенальный синдром, бактери-

Aim of investigation. Studying of liver cirrhosis (LC) prevalence in Tajikistan, survival rates, lifetimes and principal causes of death of patients, and evaluation of prognostic value of manifestations and complications of LC.

Material and methods. 1374 patients of the LC were investigated. Main etiological factors of development of disease were: hepatitis virus B, hepatitis virus C, alcohol.

Results. The incidence of viral LC in Tajikistan does not differ from that in Russia and some western countries and makes 2,32 per 10 000 of adult populations. Alcohol-induced LC and primary biliary cirrhosis are over 10 and 5 times less frequent respectively. Lifetime and 3-year survival rate of patients depend on a phase of cirrhotic process compensation. The highest 3-years survival rate of patients from the moment of establishment of the diagnosis was 79% at class A LC vs 28% at class C LC. At 89% of patients the cause of death has been directly related to complications of cirrhosis. Hepatic encephalopathy and bleeding serve as certain criteria of survival rate prognosis of LC patients. Hepatorenal syndrome, bacterial peritonitis and portal vein thrombosis are independent risk factors of lethal outcomes.

Мироджов Гиезиддин Кутбиддинович — доктор медицинских наук, академик АН РТ, директор Института гастроэнтерологии МЗ Республики Таджикистан;

Аvezов Сайфулло Абдуллоевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Института гастроэнтерологии МЗ Республики Таджикистан. Контактная информация для переписки: saifullo_avezov@rambler.ru; 734064, г. Душанбе, ул. Маяковского, 2, Институт гастроэнтерологии МЗ РТ;

Тухтаева Назира Сангиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института гастроэнтерологии МЗ Республики Таджикистан;

Бахтибеков Амонбек Мубораккадамович — младший научный сотрудник Института гастроэнтерологии МЗ Республики Таджикистан;

Гиясов Мухриддин Мирзохуджаевич — младший научный сотрудник Института гастроэнтерологии МЗ Республики Таджикистан

альный перитонит и тромбоз воротной вены также являются независимыми факторами риска летальных исходов.

Выводы. Прогноз выживаемости наиболее неблагоприятный при печеночной энцефалопатии по сравнению с другими осложнениями ЦП. Наличие более одного осложнения увеличивает вероятность смерти больных более чем в 2,5 раза. Относительный риск гибели больше у больных с классами В и С по сравнению с классом А.

Ключевые слова: цирроз печени, распространенность, выживаемость, печеночная энцефалопатия, варикозное кровотечение.

За последние десятилетия во всех странах мира, несмотря на совершенствование и разработку новых методов лечения заболеваний печени, отмечается тенденция к росту числа больных *циррозом печени* (ЦП) [1, 2]. Среди причин смерти, по данным Всемирной организации здравоохранения, ЦП занимает восьмое место, а у лиц в возрасте 35–64 лет в экономически развитых странах мира он входит в число шести основных причин смерти [10, 23].

Декомпенсированный цирроз печени характеризуется низким синтезом альбумина, повышением концентрации сывороточного билирубина, портальной гипертензией, почечной дисфункцией, асцитом, гипонатриемией, энцефалопатией и другими проявлениями, из которых каждое в отдельности имеет прогностическое значение [6, 13, 19]. Своевременное их распознавание и коррекция способствуют увеличению продолжительности жизни пациентов [20, 21].

Для оценки функционального состояния печени и выживаемости больных ЦП применяются прогностическая *система Чайлд–Пью* (СЧП) и *модель терминальной стадии болезни печени* (MELD). По данным некоторых авторов, MELD обладает более высокой прогностической ценностью [4, 7, 10]. Данная модель в развитых странах применяется при определении очередности больных в листе ожидания на трансплантацию печени и позволяет точно предсказать выживаемость больных [5, 8]. Преимущество MELD перед системой СЧП в том, что после ее применения в США с 2002 г. смертность кандидатов на пересадку печени заметно уменьшилась [7, 22]. Другим преимуществом MELD является то, что в ней учитывается функциональное состояние почек, которое нарушено у 75% больных ЦП [16, 25]. В отличие от СЧП, которая предусматривает также субъективные измерения типа степеней печеночной энцефалопатии и асцита, MELD включает только объективные данные. Основными прогностическими признаками при использовании MELD являются концентрации билирубина, креатинина, международное нормализованное отношение

Conclusions. Prognosis of survival is most unfavorable at hepatic encephalopathy in comparison to other complications of the LC. Presence more than one complication increases probability of death of patients more than 2,5 times. The relative risk of death is higher at patients with class B and C in comparison to class A.

Key words: liver cirrhosis, prevalence, survival rate, hepatic encephalopathy, varicose bleeding.

(INR) протромбинового времени и этиология цирроза печени [7, 24].

Выживаемость и продолжительность жизни больных ЦП отражены в многочисленных исследованиях, однако они носят противоречивый характер. Кроме того, до сих пор данные показатели не изучены у больных ЦП в Таджикистане.

Целью работы явилось изучение распространенности цирроза печени в Таджикистане, выживаемости, продолжительности жизни и основных причин смерти больных, а также оценка прогностического значения проявлений и осложнений ЦП.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 1374 больных ЦП, диагностированным на основании клинических и сонографических данных, а у части пациентов и морфологических. Ведущими этиологическими факторами цирроза были: вирус гепатита В, вирус гепатита С, алкоголь.

Критериями для постановки диагноза пищеводного кровотечения служило наличие кровавой рвоты, мелены и эндоскопических признаков активного кровотечения. Спонтанный бактериальный перитонит диагностирован на основании клинических признаков перитонита и наличия полиморфно-ядерных лейкоцитов (более 250 в 1 мл) или при бактериальном посеве асцитической жидкости (согласно рекомендации Международного клуба асцита) [19]. Гепаторенальный синдром также был установлен согласно критериям, предложенным Международным клубом асцита. Печеночная энцефалопатия подозревалась при выявлении признаков функционального поражения головного мозга. Печеночная декомпенсация определялась в случае повышения баллов системы Чайлд–Пью на 2 пункта.

Е. Cholongitas и соавт. [7] в обзоре многочисленных работ, сравнивающих точность двух моделей, не нашли существенного преимущества MELD перед СЧП для краткосрочных или долго-

Таблица 1

Количество зарегистрированных больных циррозом печени за 5 лет, абс. число

Заболевание	Годы					Итого
	2005	2006	2007	2008	2009	
Вирусный цирроз печени:	169	180	281	360	195	1185
HBV						688
HCV						497
Алкогольный цирроз печени	8	7	9	18	14	56
Врожденный фиброз печени	3	—	2	3	1	9
Первичный билиарный цирроз	4	4	3	5	4	20
Гепатоцеллюлярная карцинома	5	8	15	13	14	55
Криптогенный цирроз печени	10	14	8	11	6	49

Таблица 2

Заболеваемость циррозом печени среди взрослого населения Республики Таджикистан по данным обращаемости в клинику Института гастроэнтерологии

Заболевание	Заболеваемость на 10 000 населения по годам					РФ
	2005	2006	2007	2008	2009	
Вирусный цирроз печени	1,69	1,80	2,81	2,60	1,85	1,4–2,5
Алкогольный цирроз печени	0,08	0,07	0,09	0,18	0,14	1,4
Врожденный фиброз печени	0,03	—	0,02	0,03	0,01	—
Первичный билиарный цирроз	0,04	0,04	0,03	0,05	0,04	0,2
Гепатоцеллюлярная карцинома	0,05	0,08	0,15	0,13	0,14	0,23

срочных прогнозов смерти больных ЦП, которым не проводилась трансплантация печени. В связи с этим в настоящем исследовании были использованы критерии СЧП.

СЧП включает два клинических параметра — асцит и энцефалопатию и три лабораторных — содержание сывороточного билирубина, альбумина и протромбиновое время. Каждый показатель оценивается от 1 до 3 баллов. По суммарным критериям выделяются 3 класса цирроза: сумма баллов 5–6 соответствует классу А, при сумме 7–9 диагностируется класс В, а при общей сумме в 10–15 баллов — класс С.

Подсчет баллов по СЧП проводился до и во время возникновения осложнений и сравнивался между группами. Интервал времени рассчитывался в годах с момента первой регистрации больного до момента развития осложнений или смерти. *Относительный риск* (ОР) определялся как отношение вероятностей наступления смерти в одной группе к аналогичной вероятности в общей популяции больных.

Заболеваемость подсчитана как частота впервые выявленных в данном календарном году заболеваний, по поводу которых пациенты обратились за медицинской помощью (в расчете на 10 000 населения). Так как в клинику института в основном обращаются больные из южного региона Республики, то показатель заболеваемости подсчитывался на 1 млн взрослого населения ука-

занного региона. Выживаемость анализировали с помощью метода Каплана—Мейера.

Результаты исследования и их обсуждение

При 5-летнем наблюдении в клинику института госпитализированы 1374 больных циррозом печени (табл. 1). Наиболее часто диагностирован вирусный ЦП: у 688 пациентов причиной развития заболевания был вирус гепатита В (58%), а у 497 — вирус гепатита С (42%). У 56 больных выявлен алкогольный ЦП, у 9 — врожденный фиброз печени и у 20 — *первичный билиарный цирроз* (ПБЦ). Гепатоцеллюлярная карцинома развивалась на фоне ЦП у 55 больных. У 49 (3,6%) пациентов причина цирроза не установлена.

В Таджикистане заболеваемость вирусным ЦП по данным обращаемости в клинику института составила 2,32 на 10 000 взрослого населения (табл. 2), что практически не отличается от заболеваемости в России и некоторых западных странах. В то же время алкогольный ЦП регистрировался более чем в 10 раз реже, чем в развитых странах мира. Такая же картина наблюдалась и при подсчете заболеваемости ПБЦ, составившей 4 больных на 1 млн населения против 20–30 больных в европейских странах. Данная ситуация также, возможно, связана с отсутствием диагностических тестов на АМА.

Таблица 3

Средняя продолжительность жизни и выживаемость больных циррозом печени

Цирроз печени	Количество больных	Средняя продолжительность жизни, лет	3-х летняя выживаемость, %	ОР
Вирусный:	107			1
класс А	28	8,1±0,5	79	0,38
класс В	14	5,3±0,4*	44	1,02
класс С	65	2,2±0,4**	28	1,26
Цирроз-рак	12	0,8±0,5**	0	
Алкогольный:	22			1
класс А	8	12,6±1,7	88	0,46
класс В	4	6,8±0,5*	75	0,92
класс С	10	4,3±0,5**	60	1,05

Примечание. Различия достоверны ($p<0,01$): * — с показателями класса А, ** — с показателями класса В.

Таблица 4

Основные причины смерти больных циррозом печени

Причина смерти	Количество больных	%
Печеночная энцефалопатия	56	46,7
Кровотечение	22	18,3
Гепаторенальный синдром	15	12,5
Спонтанный бактериальный перитонит	11	9,2
Тромбоз воротной вены	3	2,5
Сопутствующая патология	7	5,8
Неясная причина	6	5,0
Всего ...	120	100,0

Продолжительность жизни при циррозе печени зависела от степени компенсации процесса (табл. 3). У больных ЦП класса А средняя продолжительность жизни была 8,1 года (25-й перцентиль — 7,4, 75-й перцентиль — 9,5), класса В — 5,3 (25-й перцентиль — 4,6, 75-й перцентиль — 6,6), а у больных класса С — всего 2,2 года (25-й перцентиль — 1,6, 75-й перцентиль — 3,3). Менее года с момента установления диагноза прожили 19,8% пациентов, более 5 лет — 36,3%, 10 лет — 19% и более 15 лет — 2,3%. При трансформации процесса в цирроз-рак средняя продолжительность жизни составила 9,6 мес.

Трехлетняя выживаемость с момента установления диагноза была наиболее высокой при циррозе ЦП класса А: 79% против 28% при циррозе класса С. Наиболее высокий относительный риск смерти в течение 3 лет наблюдался при вирусном ЦП класса С. Достоверные отличия ($p<0,01$) доли летальных исходов между классами СЧП указывали на значимость данной системы для прогноза выживаемости больных ЦП.

Исход заболевания также определялся активностью цирротического процесса. За 3-летний период наблюдения летальные исходы отмечены у 62% больных с активным и 19% больных с

неактивным циррозом. Средняя продолжительность жизни пациентов с активным и неактивным процессом составила 4,7 и 9,1 лет соответственно.

Прогноз при алкогольном циррозе по сравнению с вирусным был более благоприятным, а средняя продолжительность жизни — в 1,4–1,9 раза больше. Благодаря устранению этиологического фактора (приема алкоголя) выживаемость больных значительно увеличивалась.

Частыми осложнениями цирроза печени, определяющими прогноз заболевания, являются энцефалопатия с развитием печеночной комы, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, гепаторенальный синдром, тромбоз воротной вены и присоединение бактериальной инфекции [14, 15, 17]. Установлено, что у 89% больных причина смерти была непосредственно связана с перечисленными осложнениями (табл. 4).

В 46,7% случаев смерть наступила вследствие печеночно-клеточной или портосистемной недостаточности с развитием энцефалопатии и комы. Сумма баллов СЧП после развития энцефалопатии равнялась 12,17±0,44 против 9,75±0,59 до осложнения ($p<0,01$). При портосистемной энцефалопатии прогностическое значение оценить

труднее, чем при печеночно-клеточной недостаточности, в первую очередь из-за влияния многочисленных дополнительных факторов [1]. Портосистемная энцефалопатия часто развивалась после пищевого кровотечения, эвакуации асцитической жидкости, употребления обильной белковой пищи или переливания белковых препаратов, а также присоединения инфекции. При развитии печеночной энцефалопатии вероятность развития летального исхода составила более 40% и зависела от стадии энцефалопатии. При 4-й стадии риск смерти больных значительно возрос. Всего 9 больных (14%) из 65 остались в живых после первого эпизода печеночной комы.

У 18,3% пациентов кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка способствовало смертельному исходу. Указанное осложнение имело место у 75% больных циррозом печени класса А, в основном I и II степени, и практически у всех пациентов с ЦП класса С (III и IV степени). Эндоскопическая степень варикозных узлов пищевода коррелировала с сонографической степенью портальной гипертензии, и вероятность кровотечения была высокой при портальной гипертензии III степени и варикозном расширении вен пищевода III и IV степени. Кроме размера варикозных вен, риск развития кровотечения зависит от наличия red color sings (красные полосы на варикозных венах), что означает 2–3-кратный повышенный риск кровотечения), а также от тяжести заболевания печени [3, 12]. У больных с декомпенсированным циррозом кровотечения возникало значительно чаще, чем у больных циррозом без асцита. Счет СЧП после кровотечения недостоверно увеличивался на 12%.

Прогноз был неблагоприятным при повторном кровотечении. Смерть после первого кровотечения наступила у 36% пациентов, после второго — у 58%, после третьего — у 90%. Риск развития повторного кровотечения коррелировал с классом тяжести цирроза по Чайлд–Пью: рецидивы кровотечения в течение одного года наблюдались у более половины больных ЦП классов В и С.

Таким образом, печеночная энцефалопатия и кровотечение являются достоверными критериями прогноза выживаемости больных ЦП. К другим независимым факторам относятся гепаторенальный синдром (12,5%), спонтанный бактериальный перитонит (9,2%) и тромбоз воротной вены (2,5%).

Особенно неблагоприятным прогноз выживаемости был при печеночной энцефалопатии. Наличие более одного осложнения (асцит + кровотечение или асцит + гепаторенальный синдром) увеличивало вероятность смерти больных циррозом более чем в 2,5 раза. Относительный риск гибели был больше у больных ЦП классов В и С по сравнению с классом А. Риск летального исхода значительно увеличился при наличии более одного эпизода декомпенсации.

Как известно, устранение причин, способствующих прогрессированию заболевания и возникновению декомпенсации (исключение приема алкоголя и гепатотоксичных веществ, полноценное питание, лечение сопутствующих заболеваний), и применение патогенетической и симптоматической терапии намного улучшают прогноз выживаемости больных ЦП. Благодаря противовирусным препаратам, оказывающим этиотропное и фибролитическое действие, появилась возможность не только устранить причину, но и задерживать дальнейшее прогрессирование цирротического процесса. Согласно данным некоторых исследователей, противовирусная терапия достоверно увеличивает выживаемость больных ЦП [9, 11, 18].

Выводы

1. Заболеваемость вирусным циррозом печени в Таджикистане не отличается от показателей в России и некоторых западных странах. Однако алкогольный ЦП и ПБЦ встречаются соответственно более чем в 10 и 5 раз реже.

2. Продолжительность жизни и 3-летняя выживаемость пациентов зависят от степени компенсации цирротического процесса. Достоверные отличия доли летальных исходов между классами системы Чайлд–Пью указывают на значимость данной системы для прогноза выживаемости при ЦП.

3. Печеночная энцефалопатия и кровотечение являются достоверными критериями прогноза выживаемости больных циррозом. К другим независимым факторам смертельных исходов относятся гепаторенальный синдром, бактериальный перитонит и тромбоз воротной вены. Прогноз выживаемости наиболее неблагоприятен при печеночной энцефалопатии по сравнению с другими осложнениями цирроза.

Список литературы

1. Буеверов А.О. Печеночная энцефалопатия: клинические варианты и терапевтические возможности: Метод. рекомендации. — М., 2003.
2. Рачковский М.И. Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2009. — 39 с.
3. Силивончик Н.Н. Лечение осложнений цирроза печени: Метод. рекомендации. — Минск, 2000.
4. Alessandria C., Gaia S., Marzano A. et al. Application of the model for end-stage liver disease score for transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhotic patients with refractory ascites and renal impairment // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 16. — P. 607–612.
5. Bajaj J.S., Saeian K. MELD score does not discriminate against patients with hepatic encephalopathy // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50. — P. 753–756.
6. Biggins S.W., Rodriguez H.J., Bacchetti P. et al.

- Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 41. — P. 32–39.
7. *Cholongitas E., Papatheodoridis G.V., Vangeli M.* et al. Systematic review: The model for end-stage liver disease — should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22, N 11. — P. 1079–1089.
 8. *Dunn W., Jamil L.H., Brown L.S.* et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 41. — P. 353–358.
 9. *Durand F., Valla D.* Assessment of prognosis of cirrhosis // *Semin. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 28, N 1. — P. 110–122.
 10. *Durand F., Valla D.* Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD // *J. Hepatol.* — 2005. — Vol. 42 (suppl.). — P. 100–107.
 11. *Fontana R.J., Hann H.W., Perrillo R.P.* et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123. — P. 719–727.
 12. *Gotthardt D., Weiss K., Baumgärtner M.* et al. Limitations of the MELD score in predicting mortality or need for removal from waiting list in patients awaiting liver transplantation // *BMC Gastroenterology*. — 2009.
 13. *Madhotra R., Mulcahy H.E., Willner I., Reuben A.* Prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 34. — P. 81–85.
 14. *McCall B.* EASL 2009: Alcoholic liver cirrhosis with variceal bleeding and ascites has increased mortality. European Association for the Study of the Liver 44th Annual Meeting. Poster displayed April 25. — 2009.
 15. *Moreau R., Delègue P., Pessione F.* et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites // *Liver Int.* — 2004. — Vol. 24, N 5. — P. 267–275.
 16. *Papatheodoridis G.V., Cholongitas E., Dimitriadou E.* et al. MELD vs Child–Pugh and creatinine-modified Child–Pugh score for predicting survival in patients with decompensated cirrhosis // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 3099–3104.
 17. *Saab S., Niho H., Comulada S.* et al. Mortality predictors in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C cirrhosis // *Liver Int.* — 2005. — Vol. 25, N 5. — P. 940–945.
 18. *Schiff E., Lai C.L., Hadziyannis S.* et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results // *Liver Transpl.* — 2007. — Vol. 13. — P. 349–360.
 19. *Senzolo M., Cholongitas E., Burra P.* et al. β -blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 29, N 8. — P. 1189–1193.
 20. *Sharma S.K., Aggarwal R.* Prediction of large esophageal varices in patients with cirrhosis of the liver using clinical, laboratory and imaging parameters // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22, N 11. — P. 1909–1915.
 21. *Sheehan M., Zeifer B., Futterer S.* et al. MELD scores, encephalopathy and survival in acute on chronic liver failure // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128. — P. 705.
 22. *Tandon P., Garcia-Tsao G.* Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: A systematic review of 72 studies // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 29, N 4. — P. 502–510.
 23. *Teh-Ia Huo, Han-Chieh Lin, Fa-Yauh Lee* et al. Occurrence of cirrhosis-related complications is a time-dependent prognostic predictor independent of baseline model for end-stage liver disease score // *Liver Int.* — 2006. — Vol. 26, N 1. — P. 55–61.
 24. *Teh-Ia Huo, Shou-Dong Lee, Han-Chieh Lin.* Selecting an optimal prognostic system for liver cirrhosis: the model for end-stage liver disease and beyond // *Liver Int.* — 2008. — Vol. 28, N 5. — P. 606–613.
 25. *Yeung E., Yong E., Wong F.* Renal dysfunction in cirrhosis: Diagnosis, treatment, and prevention // *Medscape Gen. Med.* — 2004. — Vol. 6, N 4. — P. 9.