

# КОНКУРС ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ГЕПАТОЛОГИЯ», VIII СЪЕЗД НОГР (ТРЕТЬЯ ПРЕМИЯ)

## ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ И ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ

*Еремина Е. Ю.*

Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск

### РЕЗЮМЕ

В работе представлен материал многолетних наблюдений и анализа особенностей течения хронических вирусных гепатитов и циррозов печени, определены наиболее значимые факторы риска их прогрессирования. Определена роль разнообразных внепеченочных проявлений и показателей иммунитета в качестве прогностических критериев течения хронических вирусных гепатитов и циррозов печени.

### SUMMARY

The paper presents the material of long-term monitoring and analysis of the virus hepatitises and heparocirrhosis chronicity characteristics, the most significant risk factors of the diseases progress are defined in it. The role of various anhepatogenous manifestations and the immunity rate in the capacity of the chronic virus hepatitises and hepatocirrhosis course prognostic criterion is also determined here.

Хронические гепатиты и циррозы печени по своей социально-экономической и медицинской значимости занимают одно из ведущих мест в патологии человека и относятся к группе социально значимых заболеваний, характеризующихся значительной распространенностью, тенденцией к росту заболеваемости и высоким уровнем в структуре смертности [Лобзин Ю. В. и др., 2003]. В России отмечается опережающее увеличение заболеваемости гепатитом С, рост заболеваемости микстгепатитом В + С [Шахгильдян И. В., 2002; Гепатит С: консенсус 2000; Ющук Н. Д. и др., 2002; Лучшев В. И. и др., 2004; Горбаков В. В. и др., 2002; Радченко В. Г. и др., 2004]. В последнее десятилетие вирусные гепатиты с гемоконтактным путем передачи приобрели в России особое значение в связи с ростом наркомании. Известно, что до 80% потребителей инъекционных наркотиков инфицированы вирусами В, или С, или тем и другим одновременно [Еналеева Д. Ш. и др., 2003; Лок А. С. Ф., МакМахон Б. Дж., 2004; Cotrina M. et al., 1993; Desment V. J., 1994].

За время интенсивного изучения проблемы хронических вирусных гепатитов циррозов печени многочисленными коллективами отечественных и зарубежных исследователей раскрыты многие принципиальные вопросы этиологии, патогенеза, верификации диагноза, течения и исходов этой группы инфекций [Рахманова А. Г. и др., 2001; Серов В. В.,

2006]. Однако для России по-прежнему чрезвычайно актуальны вопросы ранней диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов, микстгепатитов В и С, В и D, отличающихся наибольшим разнообразием клинических проявлений, ранним формированием цирроза, приводящего к инвалидизации и нередко заканчивающегося летальным исходом [Апросина З. Г., Серов В. В., 1995; Соринсон С. Н., 1998; Минушкин О. Н., Румянцев О. Н., 2001; Rizzetto M., 1996; Manns M., 1996; Dusheiko G., 1999]. Сохраняется много нерешенных вопросов в оценке прогнозирования течения и исходов хронических вирусных гепатитов. Представлены немногочисленные и подчас противоречивые сведения о прогностической роли тех или иных факторов, влияющих на процессы хронизации HBV- и HCV-инфекции [Лучшев В. И. и др., 2005; Павлов Ч. С. и др., 2005; Шерлок Ш., Дули Дж., 2002; Майер К.-П., 2004; Блюм Х. Е., 2005]. В неполной мере отражены вопросы, связанные с изучением факторов, влияющих на течение и исходы хронических вирусных гепатитов, трансформацию хронических гепатитов в цирроз и его прогрессирование [Малева В. В., Покровский В. И., 2004].

Цель исследования — на основе ретроспективного анализа установить наиболее значимые и поддающиеся практическому использованию факторы,

определяющие риск неблагоприятного течения и прогрессирования хронических вирусных гепатитов и циррозов печени.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты наблюдения за 114 больными (основная группа), в том числе 68 хроническими вирусными гепатитами (ХГ): В (26), С (28), В + С (14) и 46 больными циррозом печени (ЦП): ЦПВ (10), ЦПС (20), ЦПВ + С (16) с 1997 по 2006 г. Обследованные больные не получали стандартных схем противовирусной терапии. Группы сравнения составили 25 больных хроническим гепатитом, не классифицируемым как вирусный или аутоиммунный, и 12 больных циррозом печени неустановленной этиологии. Средний возраст больных составил  $35,4 \pm 1,9$  года. Мужчин в основной группе было 76 (66%), женщин — 38 (34%). Контрольную группу составили 14 практически здоровых добровольцев, не имевших по результатам углубленного исследования патологии печени.

Диагноз хронических гепатитов и циррозов печени устанавливали согласно общепринятым клинко-эпидемиологическим, лабораторным, биохимическим и иммунологическим критериям. Диагностика HBV- и HCV-инфекции проводилась с помощью определения серологических маркеров HBV и HCV, а также ПЦР. Клеточный иммунитет оценивался по абсолютному содержанию и процентному соотношению Т-лимфоцитов ( $CD_3$ ) и их субпопуляций —  $CD_4$  и  $CD_8$ , рассчитывали иммунорегуляторный индекс  $CD_4/CD_8$ . Состояние гуморального иммунитета определялось по сывороточным IgA, IgM, IgG, циркулирующим иммунным комплексам. Факторы неспецифической защиты оценены по показателям фагоцитоза (методом измерения фагоцитарной активности нейтрофилов) и уровню комплемента  $C_{50}$  (методом розеткообразования).

Полученные материалы обрабатывали с использованием программного пакета *Statistica 6.0 for Windows* с последующим анализом полученных материалов, включающим параметрические и непараметрические методы одномерной и многомерной статистики, кластерный, множественный регрессионный анализ. Оценку уровней значимых ( $p < 0,05$ ) и достоверных ( $p < 0,001$ ) межгрупповых различий по количественным (метрическим) и порядковым (балльным или полуметрическим) признакам производили с использованием непараметрических критериев: метода Манна — Уитни, Колмогорова — Смирнова, по качественным признакам — методом  $\chi^2$ -квадрат  $2 \times 2$ . Вычисляли 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Анализ корреляционных связей изученных параметров определяли по Спирмену и Фишеру с оценкой статистической значимости каждой корреляционной связи, анализ взаимосвязи

параметров — кластерным анализом с использованием критерия Пирсона и логистическим регрессионным анализом. Рассчитывали абсолютный риск (АР), относительный риск (ОР), отношение шансов (ОШ), частоту признака ( $f$ ) и этиологическую фракцию (ЭФ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный 10-летний анализ распространенности официально регистрируемых клинических форм HBV- и HCV-инфекции свидетельствует о превалировании хронических вирусных заболеваний печени «HBsAg-носительство + ХГВ», «латентная фаза хронической HCV-инфекции + ХГС», что совпадает с данными других регионов [Арямкина О. Л., 2006]. Зарегистрированы регрессивные темпы роста HBsAg-носительства и прогрессивные — латентной фазы HCV-инфекции, заболеваемости хроническими гепатитами В и С. К концу 2006 года в структуре хронических вирусных гепатитов преобладал ХГС, составляя до 59%, что, по-видимому, связано с широкой вакцинацией населения против гепатита В в рамках реализации ПНП «Здоровье». Для сравнения в целом по России за 1999 и 2002 гг. соотношение больных ХГС к больным ХГВ составляет 61,4 к 34% соответственно. Среди официально регистрируемых больных хроническими вирусными гепатитами к 2006 г. доля больных ХГВ по сравнению с 1997 г. снизилась в 1,2 раза, тогда как доля больных ХГС возросла в 2,9 раза.

Клиническая картина дебюта хронических вирусных гепатитов характеризовалась абдоминальями (63%), слабостью и утомляемостью (59%), миалгиями (34%), изменениями биохимических проб (64%), желтухой (25%), лихорадкой (27%), диспепсией (7%), зудом кожи (14%), похуданием (12%), геморрагиями (2%), суставным синдромом (4%), отеочно-асцитическим синдромом (6%), изменениями биохимических проб (64%). Портальная гипертензия (ПГ) диагностирована у 2,5% пациентов хроническими вирусными гепатитами, чаще при ХГС (в 1,5 раза, чем при других вариантах вирусного гепатита). Наличие отеков и ПГ при данных заболеваниях отнесено к маркерами их трансформации в циррозы (ОР 2,44), особенно при ХГВ (ОР 1,86) и ХГВ + С (ОР 9,11). Отеки у больных циррозами печени (ОР 1,76), в том числе ЦПВ + С (ОР 4,5), и проявления ПГ (ОР 20,3), в том числе при ЦПС (ОР 4,5) и ЦПВ + С (ОР 7,0), отнесены к прогностическим факторам формирования декомпенсации заболеваний.

У 12% больных в среднем при проведении первичного обследования HBV-, HCV- или (HBV + HCV)-инфекция выявлена уже на стадии цирроза. Отсутствие субъективных симптомов на момент обнаружения маркеров HBV- и/или HCV-инфек-

ции наблюдалось у 13,4% больных. Таким образом, первичная диагностика хронического вирусного гепатита в значительном числе случаев основывалась на биохимических маркерах дебюта заболевания, потребовавших в дальнейшем проведения углубленной диагностики хронических вирусных гепатитов.

Среди пациентов основной группы чаще ( $p < 0,05$ ), чем в группах сравнения, наблюдались симптомы интоксикации, лихорадка, потеря массы тела, суставной синдром, гепато- и спленомегалия. Кожный зуд у больных отмечался преимущественно в присутствии HBV при ХГВ и ЦПВ.

К независимым факторам риска прогрессирования хронических вирусных гепатитов В и С отнесены признаки нарастания интоксикации, геморрагический и отечно-асцитический синдромы, портальная гипертензия, лимфаденит, повышение СОЭ и ЩФ. К факторам прогрессирования циррозов печени наряду с перечисленными признаками отнесены расстройства сна, стойкие отеки, повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ, содержания сывороточного железа и гипербилирубинемия.

Алкоголь, на употребление которого указывали 47% больных, отнесен к факторам прогрессирования хронических моно- и микствирусных гепатитов и циррозов В и С (OR 1,67), в том числе ХГВ (OR 5,19), ХГВ + С (OR 1,55), ЦПС (OR 1,43) и ЦПВ + С (OR 1,33). К прогностическим факторам неблагоприятного течения циррозов печени вирусного генеза (OR 2,46) отнесен мужской пол больных. Среди больных вирусными хроническими гепатитами такая закономерность прослежена лишь в отношении ХГВ + С (OR 1,23).

Репликация HBV диагностирована у 54% больных. Данные больные отнесены к стадии иммунной толерантности, тогда как у 43% пациентов диагностировали стадию иммунной элиминации/сероконверсии хронической HBV-инфекции. Вирусная нагрузка при хронической HCV-инфекции соответствовала преимущественно  $10^3$ – $10^5$  генокопий/мкл. Среди обследованных больных ХГС 78% имели 1b- и 22% — 3a-генотипы HCV. Не получено данных, свидетельствующих о влиянии генотипа HCV на клинику хронического гепатита С.

Источники инфицирования HBV и HCV определены у 76% больных, из которых в 19% случаев хронические вирусные гепатиты были исходом острого вирусного гепатита (ОВГ), чаще В и В + С. ОВГ в анамнезе у больных ХГС и ЦПС эпизодов ОВГС в подавляющем большинстве случаев зарегистрировать не удалось. Лишь у 34% больных определены вероятные сроки и источники HBV- и HCV-инфицирования. Продолжительность инфицирования отнесена к прогностическим факторам прогрессирования хронических вирусных гепатитов ( $\chi^2 = 5,29$ ,  $p < 0,05$ ), особенно ХГС (OR 1,42); циррозов печени (OR 4,56), особенно ЦПВ (OR 3,2).

При анализе показателей иммунитета обнаружено, что на всех этапах инфекционного процесса при хронических вирусных гепатитах В и С отмечается выраженный дисбаланс иммунной системы. Он выражается в снижении количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций, что особенно выражено при микстинфицировании HBV + HCV, а также в дисфункции неспецифических клеточных факторов защиты. Количество лимфоцитов крови у больных хроническими вирусными гепатитами основной группы было снижено на  $58 \pm 3,4\%$  по сравнению с контрольными значениями. Наиболее выраженная лимфопения отмечена при ХГВ. Угнетение клеточного звена иммунитета у больных хроническими вирусными гепатитами характеризовалось снижением уровней  $CD_3$  —  $CD_4$  —  $CD_8$ , а также дисбалансом хелперного и супрессорного звеньев иммунитета. Наиболее низкие уровни Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров установлены при микстгепатите В + С. Среди больных циррозами печени наибольшее снижение Т-лимфоцитов диагностировано при ЦПВ, а Т-хелперов и Т-супрессоров — при ЦПВ + С.

Дисбаланс гуморального звена иммунитета у больных хроническими вирусными заболеваниями печени характеризовался неоднозначно: уровень IgA снижался на  $30 \pm 2,9\%$  у больных ХГВ + С и ХГС, но повышался в среднем на  $34 \pm 4,0\%$  при вирусных циррозах печени В и С. Уровень IgM повышался в  $1,9 \pm 0,7$  раза при вирусных циррозах печени. Уровень IgG повышался у пациентов хроническими вирусными гепатитами и циррозами печени в среднем на  $38 \pm 3,2\%$  и на  $72 \pm 5,7\%$  соответственно. Наиболее низкие титры IgA выявлены при ХГС, а наиболее высокие — при ЦПВ + С. Особенно высокий уровень IgM зарегистрирован при ЦПВ + С, а IgG — при ХГВ и при ЦПВ. Уровень ЦИК оказался максимальным среди всех обследованных групп при вирусных циррозах печени (в 2,7 раза выше по сравнению с контрольной группой), тогда как при хронических вирусных гепатитах они были повышены не более чем в 1,3 раза. Особенно высокое среднее содержание ЦИК отмечено при ХГВ, ЦПВ и ЦПВ + С. Свидетельством нарушения неспецифической защиты организма явилось снижение активности фагоцитоза на  $41 \pm 4,5\%$  ( $p < 0,05$ ) при ХГВ + С.

Полученные данные позволили отнести уровень  $CD_3$ , регуляторных и эффекторных клеток (Т-хелперов, Т-супрессоров), активность фагоцитоза, комплемента и повышение IgG к иммунологическим факторам прогрессирования хронических

вирусных гепатитов В и С, а для циррозов печени к ним добавлялось повышение ЦИК. Результаты статистического анализа позволили отнести к дополнительным прогностическим признакам трансформации хронических гепатитов в циррозы снижение абсолютного числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов и Т-супрессоров, а также нарастание IgG и ЦИК более чем в 2,5 раза и снижение уровней комплемента ниже 45% по сравнению с контрольными значениями.

Сопутствующие заболевания диагностировали у 93,7% больных хроническими вирусными гепатитами, преимущественно в молодом и среднем возрасте, и наиболее часто при ХГС. При хронических вирусных гепатитах В и С сопутствующая патология, как правило, включала в себя заболевания пищеварительной системы, сахарный диабет (СД), ишемическую болезнь сердца (ИБС), артериальную гипертонию (АГ), хронический пиелонефрит, ХОБЛ. Сопутствующая соматическая патология имела высокую вероятность быть независимым кофактором хронизации HBV- и HCV-инфекции. Среди больных хроническими вирусными гепатитами В и С преобладали хронический гастрит ( $\chi^2 = 68,56, p < 0,0001$ ), гастродуоденит ( $\chi^2 = 90,94, p < 0,0001$ ), хронический бескаменный холецистит и желчнокаменная болезнь ( $\chi^2 = 137,47, p < 0,0001$ ), хронический панкреатит ( $\chi^2 = 104,42, p < 0,0001$ ), СД ( $\chi^2 = 199,1, p < 0,0001$ ), АГ ( $\chi^2 = 238,3, p < 0,00001$ ). При ХГВ и ЦПВ установлена корреляционная связь билиарной патологии с HBeAg, HBsAg, признаками воспалительных реакций (СОЭ, лихорадка) и возрастом пациентов. При ХГС и ЦПС заболевания билиарной патологии коррелировала с HCV Abcore, NS<sub>3</sub>, NS<sub>4</sub>, NS<sub>5</sub>, длительностью заболевания и с ANA.

Установлена корреляционная связь панкреатита с маркерами вирусных гепатитов (HBsAg, HBeAg, детекцией RNA HCV), некоторыми аутоиммунными маркерами; параметрами воспалительных реакций (лихорадкой, повышением СРБ, СОЭ, РФ, уровнем средних молекул); факторами неспецифической защиты (активностью фагоцитоза, уровнями комплемента), а также с внепеченочными проявлениями (васкулитом, гломерулонефритом, реактивным артритом) и с СД. Полученные в ходе исследований результаты подтверждают значение HBV- и HCV-инфекции и связанными с ними аутоиммунными механизмами для развития патологии панкреато-билиарной системы и сахарного диабета типа II, особенно при хроническом гепатите С. С другой стороны, сахарный диабет способствовал прогрессированию хронических вирусных гепатитов и циррозов печени, усугубляя их течение и исходы (OR 2,88).

Внепеченочные проявления HBV- и/или HCV-инфекций были диагностированы у 43% больных хроническими вирусными гепатитами и циррозами печени В и С. У трети больных внепеченочные про-

явления имели комбинированный характер, а у 9% больных они преобладали в клинике заболевания. Следует отметить, что внепеченочные проявления в 1,8 раза чаще обнаруживали у больных хроническими моновирусными гепатитами по сравнению с микстовирусными гепатитами и циррозами печени.

Гематологические системные проявления, представленные иммунной цитопенией, главным образом анемией и тромбоцитопенией, встречались при хронических вирусных гепатитах в 13 и 18% случаев соответственно. Анемия несколько чаще наблюдалась у больных ХГВ и реже при ХГС, ХГВЭ и ХГВ + С. При циррозах печени анемия встречалась в 1,7 раза чаще, чем при хронических гепатитах. В ходе исследования получены данные о наличии достоверной положительной корреляции анемического синдрома с длительностью HBV- и HCV-инфицирования и с наличием других внепеченочных проявлений (хронического гломерулонефрита, реактивной артропатии при ХГС, геморрагического васкулита при ЦПС). Анемия выступила фактором прогрессирования хронических вирусных гепатитов (OR 3,91), особенно ХГС (OR 7,71), ХГВ + С (OR 13,2) и циррозов (OR 5,05), особенно ЦПС (OR 4,81).

Клинические симптомы системного васкулита были зарегистрированы у 3,7% обследованных больных основной группы. В ходе исследования установлены прямые корреляционные связи васкулита с давностью инфицирования при ЦПВ, ЦПС; титрами HBsAg IgG, HBeAb при ХГВ; титрами HBsAg Ab IgM, HBeAg, при ЦПВ. Обнаружена также связь васкулита с параметрами воспаления, аутоиммунными и иммунологическими показателями, в частности с артралгиями, повышением уровня средних молекул, с лимфаденитом, активностью саркоплазматических ферментов при ЦПВ; нарастанием СРБ, фибриногена, повышением уровня IgG, активностью фагоцитоза — при ХГС и с реактивной артропатией — при ЦПС.

При анализе особенностей течения хронических вирусных заболеваний печени стабильное течение хронических вирусных гепатитов В и С за 10-летний период наблюдения отмечалось в 72% случаев и в 28% случаев отмечено прогрессирование патологического процесса с развитием портальной гипертензии, печеночной недостаточности, формированием циррозов печени и/или переходом в более высокий класс активности. При хронических гепатитах 10-летняя выживаемость в целом составила 90%, из них при ХГВ — 96,5%, при ХГС — 88,4%; при ХГВ + С — 79%; при циррозах печени в целом — 67,5%. Основными причинами смерти при хронических гепатитах были печеночно-клеточная и печеночно-почечная недостаточность, при циррозах печени — повторные и массивные кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и печеночно-клеточная недостаточность.

В ходе проведенных корреляционного, кластерного и логистического регрессионного видов анализа выявлены факторы прогрессирования HBV/HCV-процесса с возможным исходом в циррозы печени и ГЦК: мужской пол для больных ХГС и ХГВ + С; возраст больных старше 40 лет для ЦПВ и старше 60 лет для ГЦК; эпизодическое употребление алкоголя для ХГВ + С (ЦПВ + С) и ГЦК; высокая активность АЛТ для ХГВ, ХГВ + С; наличие сопутствующей патологии и внепеченочных проявлений (чаще гломерулонефрита), а также для ХГВ/ЦПВ — АГ, СД, для ХГС/ЦПС — СД, для ХГВ + С (ЦПВ + С) — АГ, панкреатита, заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, наличие активного цирроза печени вирусного генеза (ЦПВ) с высокой степенью портальной гипертензии и микстинфицирование HBV + HCV.

На течение и исходы хронических вирусных гепатитов на всех стадиях инфекционного процесса оказывали влияние продолжительность инфицирования HBV и HCV, детекция RNA/HBV-инфекции при ХГВ, ЦПВ и ЦПВ + С, наличие маркеров репликации HCV-инфекции у больных ХГВ + С при наличии у них интегративной фазы HBV-инфекции, высокие титры HBsAg, в том числе при ХГВ + С.

К факторам, вызывающим декомпенсацию циррозов печени, отнесены: HBsAg-емия, коинфекция HBV + HCV, иммунологические сдвиги в виде лимфопении, понижения уровней Т-лимфоцитов (особенно для ХГС), Т-супрессоров и Т-хелперов (для ХГВ, ХГС, ХГВ + С), повышения титров IgA, IgG, ЦИК (особенно для ХГС, ХГВ + С), повышенная активность фагоцитоза (особенно для ХГВ, ЦПВ, ХГВ + С), снижение уровня комплемента (для ХГВ + С), наличие системных проявлений хронической HBV- и HCV-инфекции в виде хронического гломерулонефрита, реактивной артропатии, анемии, васкулита, сиалоаденита.

Существенное значение для прогнозирования риска неблагоприятного течения хронических вирусных гепатитов с их трансформацией в цирроз печени, а также декомпенсации циррозов печени имели длительность заболевания (особенно для ХГВ, ХГС); частота обострений (для ХГС/ЦПС, ХГВ + С (ЦПВ + С)); маркеры воспаления во всех группах больных; высокая активность ЛДГ для ХГВ и ХГВ + С; стойкая повышенная активность саркоплазматических ферментов (АСТ, КФК) для ХГС/ЦПС; снижение активности холинэстеразы у больных циррозами печени, преимущественно ЦПС и ЦПВ + С; геморрагические проявления и трофические расстройства при ХГВ/ЦПВ и ХГС; повышенная активность ГГТП и ЩФ при ХГВ, ХГВ + С и ЦПВ; кожный зуд и желтуха при ХГС, ЦПС; прогрессирующая потеря массы тела, периферические отеки и развитие портальной гипертензии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирующее течение вирусных заболеваний печени за 10-летний период наблюдается в 28% случаев. У 14,6% больных хроническими гепатитами происходит трансформация в цирроз печени, а у 57,9% больных циррозами печени развивается декомпенсация патологического процесса. Летальность за период наблюдения составила 16%.

Продолжительность HBV- и HCV-инфицирования, мужской пол и алкоголь при хронических вирусных гепатитах, циррозах В, С и В + С, а также наличие у больных сопутствующих заболеваний, особенно сахарного диабета типа II и возраст больных, являются факторами риска прогрессирования хронических вирусных заболеваний печени.

На всех этапах течения хронических вирусных гепатитов В и С выявляется дисбаланс иммунной системы, проявляющийся дефицитом Т-лимфоцитов и их субпопуляций, особенно при циррозах печени и микстинфицировании HBV + HCV. Независимыми иммунологическими факторами прогрессирования хронических гепатитов являются лимфопения, снижение CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-лимфоцитов, активности фагоцитоза, повышение сывороточного IgG, а для циррозов печени — еще и повышение ЦИК.

Факторами прогрессирования HBV/HCV-процесса с возможным исходом в цирроз печени являются мужской пол, возраст более 50 лет, употребление алкоголя, сопутствующая патология (артериальная гипертензия, сахарный диабет типа II), микстинфицирование HBV + HCV, большая продолжительность инфицирования у больных ХГВ + С. Независимыми факторами прогрессирования хронических вирусных гепатитов В и С являются нарастание интоксикации, геморрагический, отечно-асцитический синдромы, наличие портальной гипертензии, повышение активности ГГТП и ЩФ, СОЭ, СРБ, а также высокие титры HBsAb, HBcorAb и HCVAb.

Высокий риск декомпенсации циррозов печени ассоциирован с коинфекцией HBV + HCV, появлением геморрагий, понижением активности фагоцитоза, наличием внепеченочных проявлений хронических HBV- и HCV-инфекций. Независимыми факторами формирования декомпенсации циррозов печени являются симптомы нарастания интоксикации, расстройства сна, потеря массы тела, стойкие отеки, высокая степень портальной гипертензии и ее осложнения, повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ, повышение креатинина, гипербилирубинемия, циркуляция в высоких титрах HBsAg, HBsAb, HBcorAb, HCVAb, HCVAbcore.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Апросина, З. Г.* Хронические вирусные заболевания печени/З. Г. Апросина, В. В. Серов//Тер. арх. — 1995. — Т. 67, № 5. — С. 77–80.
2. *Блюм, Х. Е.* Гепатоцеллюлярная карцинома: современное состояние проблемы/Х. Е. Блюм//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — Т. XV, № 2. — С. 33–41.
3. Гепатит С: Консенсус 2002 (Национальный институт здоровья (США), 10–12 июня 2002 г.)//Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. Информационный бюллетень 2002. — № 2 (15). — С. 3–11.
4. *Горбаков, В. В.* К вопросу о естественном течении сочетанных гепатитов В и С/В. В. Горбаков, А. И. Хазанов, Н. П. Блохина и др.//Актуальные проблемы гепатологии: Эпидемиология вирусных гепатитов/Военно-медицинский журнал. Т. СССXXIII. Приложение. — М., 2002. — С. 65–71.
5. *Еналеева, Д. Ш.* Хронические гепатиты В и С/ Д. Ш. Еналеева, В. Х. Фазылов, А. С. Созинов. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 140 с.
6. *Лобзин, Ю. В.* Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение/Ю. В. Лобзин, К. В. Жданов, В. М. Волжанин и др. — СПб.: Фолиант, 2003. — 192 с.
7. *Локк, А. С. Ф.* Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени/А. С. Ф. Локк, Б. Дж. МакМахон//Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Вып. 1; под ред. Л. С. Страчунского, А. В. Дехнича. — Смоленск, 2004. — С. 286–339.
8. *Лучшев, В. И.* Вирусный гепатит С — глобальная проблема нашего времени/В. И. Лучшев, Б. И. Санин, С. Н. Жаров//Рос. мед. журн. — 2004. — № 3. — С. 40–45.
9. *Лучшев, В. И.* Особенности клинического течения и антителогенеза у больных HCV-инфекцией/В. И. Лучшев, Т. Я. Чернобровкина, С. Н. Жаров//Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2005. — № 1. — С. 34–38.
10. *Майер, К. П.* Гепатит и последствия гепатита/К. П. Майер//Практич. рук.; пер. с нем./Под ред. А. А. Шептулина. — М.: ГЭОТАР-Мед., 2004. — 716 с.
11. *Малеев, В. В.* Инфекционные болезни в России: проблемы и пути их решения/В. В. Малеев, В. И. Покровский//Тер. арх. — 2004. — Т. 76, № 4. — С. 5–9.
12. *Минушкин, О. Н.* Клинические особенности хронических вирусных гепатитов, ассоциированных с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С, по сравнению с хронической инфекцией, вызванной
- каждым из этих вирусов/О. Н. Минушкин, О. Н. Румянцев//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — Т. XI, № 1. — С. 14.
13. *Павлов, Ч. С.* Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени/Ч. С. Павлов и др.//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — Т. XV, № 2. — С. 13–20.
14. *Радченко, В. Г.* Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С/В. Г. Радченко, В. В. Стельмах, В. К. Козлов. — СПб., 2004. — 166 с.
15. *Рахманова, А. Г.* Инфекционные болезни: руководство для врачей общей практики: 2-е изд./А. Г. Рахманова, В. А. Неверов, В. К. Пригожина. — СПб: Питер, 2001. — 576 с.
16. *Серов, В. В.* Иммунопатология хронических вирусных заболеваний печени/В. В. Серов, Н. А. Мухин//Вестн. РАМН. — 2000. — № 11. — С. 44–47.
17. *Соринсон, С. Н.* Вирусные гепатиты/С. Н. Соринсон. — СПб., Теза, 1998. — 331 с.
18. *Шахгильдян, И. В.* Вирусные гепатиты В и С в России: эпидемиологическая характеристика и основные направления их профилактики/И. В. Шахгильдян//Актуальные проблемы гепатологии: эпидемиология вирусных гепатитов/Военно-медицинский журнал. Т. СССXXIII. Приложение. — М., 2002. — С. 12–18.
19. *Шерлок, Ш.* Заболевания печени и желчных путей/Ш. Шерлок, Дж. Дули. — М.: ГЭОТАР-Мед., 2002. — 869 с.
20. *Ющук, Н. Д.* Диагностическая значимость определения антител к различным антигенам вируса гепатита С у пациентов с острой и хронической HCV-инфекцией/Н. Д. Ющук, О. Л. Огиенко, И. В. Круглов и др.//Тер. арх. — 2002. — Т. 75, № 4. — С. 18–22.
21. *Cotrina, M.* The role of hepatitis B virus replication, hepatitis D and C virus infection in HBsAg-positive chronic hepatitis/M. Cotrina, M. Buti, R. Iardi//Symp. on viral hepatitis and liverdis. 8th Abstr. — Tokyo, 1993. — P. 209.
22. *Desment, V. J.* Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging/V. J. Desment, M. Gerber, J. H. Hoofnagle//Hepatology. — 1994. — Vol. 19. — P. 1513–1520.
23. *Dusheiko, G. M.* A pill a day, or two, for hepatitis B?/G. M. Dusheiko//Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 1032–1033.
24. *Manns, M.* Вирусный гепатит и аутоиммунный гепатит/M. Manns//Новые направления в гепатологии. Тезисы лекций. — СПб., 1996. — С. 19–20.
25. *Rizzetto, M.* Гепатит В и D/M. Rizzetto//Новые направления в гепатологии. Тезисы лекций. — СПб., 1996. — С. 11–13.