

Риски развития фиброза печени и связанные с ним осложнения у пациентов с хроническим заболеванием печени

К.Н. Иванова, И.Г. Бакулин, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Кристина Наполеоновна Иванова, napoleonovna20@gmail.com

Для цитирования: Иванова К.Н., Бакулин И.Г. Риски развития фиброза печени и связанные с ним осложнения у пациентов с хроническим заболеванием печени. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 84–90.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-8-84-90

Вирус гепатита С (ВГС) оказывает существенное влияние на заболеваемость и смертность во всем мире, поскольку является причиной цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), трансплантации печени и смерти, связанной с патологией печени. Пациенты с хроническим гепатитом С (ХГС) имеют более высокую распространенность сахарного диабета второго типа и повышенный сердечно-сосудистый риск по сравнению с неинфицированными лицами. Темпы прогрессирования фиброза печени переменны и индивидуальны, но при этом независимыми факторами повышения скорости прогрессирования фиброза являются возраст на момент заражения старше 40 лет, ежедневное потребление алкоголя 50 г и более, мужской пол. При естественном течении ХГС средние сроки прогрессирования фиброза печени составляют 0,12–0,13 единицы фиброза в год, что может приводить к формированию ЦП после инфицирования вирусом гепатита С уже через 20 лет. После установления ЦП пациенты имеют ежегодный риск развития ГЦК в 1–5% случаев и ежегодный риск печеночной декомпенсации в 3–6% случаев. Основными осложнениями при ЦП являются кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, инфекционные осложнения, печеночная энцефалопатия и гепаторенальный синдром. Пациенты с ХГС демонстрируют увеличение смертности от всех причин, печень-ассоциированной смертности и смертности, не связанной с заболеваниями печени, так же как и большие риски развития ГЦК по сравнению с неинфицированными лицами. Подход к лечению ВГС должен быть направлен на скрининг, устранение этиотропного фактора (в частности ВГС), адекватную терапию и профилактику осложнений.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, хронический гепатит С, коморбидность, цирроз печени, осложнения цирроза печени, лечение цирроза печени

Введение

В настоящее время к основным факторам, которые с позиции доказательной медицины определяют продолжительность жизни при естественном течении *Hepatitis C virus* (HCV)-инфекции, следует относить скорость прогрессирования фиброза печени (гепатологические риски) и сопутствующие заболевания (риски коморбидности). По-прежнему вызывают интерес вопросы о том, какие критерии следует рассматривать в качестве факторов риска прогрессирования хронического гепатита С (ХГС) (модифицируемых и немодифицируемых), а также какие факторы могут прямо или

косвенно влиять на продолжительность жизни пациентов данной категории.

Развитие осложнений и коморбидности при ХГС

Метаболические осложнения (ожирение, сахарный диабет второго типа, НАЖБП) Общая распространенность стеатоза у пациентов с HCV-инфекцией составляет примерно 55%, варьируя от 35 до 81% в различных исследованиях, что примерно в два-три раза выше, чем распространенность стеатоза при других заболеваниях печени и в общей популяции [1]. Также оценивали данные Национального обследова-

ния состояния здоровья и питания (NHANES) за 2003–2012 гг. на предмет возрастных и расовых различий при одновременном сахарном диабете второго типа (СД 2) и метаболическом синдроме (МС) среди пациентов с ХГС. Было выявлено, что среди больных ХГС самый высокий риск развития СД 2 и МС наблюдался у пациентов пожилого возраста, афроамериканцев и женщин. Эти группы подвержены более высокому риску цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), ассоциированных с HCV-инфекцией, из-за сопутствующей неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [2].

Резистентность к инсулину среди пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), примерно в 2,2–3,0 раза выше, чем у здоровых людей, и составляет 22,5–62% [18]. Приводятся также данные, что риск развития СД 2 у пациентов с ХГС в 1,2–1,7 раза выше по сравнению с общей популяцией, а распространенность составляет 18–35% соответственно [3]. В большом общепопуляционном когортном исследовании, в котором 23 820 жителей Тайваня наблюдались в течение 14 лет, было выявлено, что СД 2 является независимым фактором риска ГЦК, особенно среди лиц с ХГС, по сравнению с носителями вируса гепатита В или неинфицированными людьми. При этом центральное ожирение и индекс массы тела ≥ 30 кг/м² были независимо связаны с двух- и четырехкратным увеличением риска ГЦК среди HCV-серопозитивных пациентов соответственно [4].

В когортном наблюдательном исследовании (n = 23 820), где средний период наблюдения составил 16,2 года, было показано, что HCV-инфекция приводит к повышению риска смерти по сравнению с популяцией без ВГС от СД 2 в 1,49 раза, от хронической болезни почек – в 2,77 раза [5].

Сердечно-сосудистые осложнения (кардиоваскулярные риски)

Изучение рисков сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХГС представлено в 27 исследованиях (297 613 пациентов с ХГС, группа контроля – 557 814 человек), где был показан значительно повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХГС по сравнению с неинфицированными лицами [6]. Важным доказательством вклада HCV-инфекции в кардиоваскулярные риски и смертность от патологии сердечно-сосудистой системы являются результаты метаанализа, включившего 22 наблюдательных исследования, где было показано, что у пациентов с HCV-инфекцией имеются достоверные отличия в рисках в сравнении с популяцией без инфекции ВГС: риск атеросклероза сонных артерий выше в 2,27 раза (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 1,76–2,94; $p < 0,001$); риск цереброваскулярных событий выше в 1,71 раза (95% ДИ 1,32–2,23); риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний выше в 1,65 раза (95% ДИ 1,07–2,56; $p < 0,02$) [7]. Также в когортном исследовании сравнивали сердечно-сосудистые осложнения (острый коронарный синдром, заболевания периферических артерий и острый ишемический инсульт) и показатели смертности от всех причин в течение 13 лет у 41 554

пациентов с хронической инфекцией вируса гепатита В и С. Результаты показали, что у пациентов с ХГС риск кардиоваскулярных осложнений и смертности от всех причин выше, чем у пациентов с хронической HBV-инфекцией [8].

Интересными представляются работы по сравнению кардиоваскулярных осложнений в группах пациентов с ХГС без лечения и пациентов, которые получали противовирусную терапию (ПВТ) – интерфероны, препараты прямого противовирусного действия (ПППД) с наличием устойчивого вирусологического ответа (УВО). Так, в группах с УВО было зарегистрировано 1239 (7,2%) случаев сердечно-сосудистых заболеваний, а в группе без лечения – 2361 (13,8%) случай соответственно. Частота заболеваемости составила 30,9 на 1000 пациенто-лет в группе без лечения и 20,3 на 1000 пациенто-лет в группе с УВО. Приводятся данные, что частота сердечно-сосудистых событий составила 23,5 на 1000 пациенто-лет в группе, получавшей пегилированный интерферон и рибавирин, а в группе после ПППД – 16,3 на 1000 пациенто-лет в группе соответственно. При этом пациенты в группах без лечения и после ПВТ были сопоставимы по возрасту, расе, полу [9].

Гепатологические риски

Факторы и скорость прогрессирования фиброза печени при ХГС

В результате 20-летнего многоцентрового исследования, проводимого в Германии, с участием 1018 женщин, заразившихся вирусом гепатита С (генотип 1b) при введении анти-D-иммуноглобулина с целью профилактики резус-изоиммунизации, было выявлено, что ранее здоровые молодые женщины без сопутствующей патологии печени могут излечиться от ХГС (1b) в половине случаев или у них может развиваться ХГС в легкой форме с низким риском прогрессирования ЦП в течение 20 лет [10]. Кроме того, в результате ретроспективного исследования с участием 704 HCV-позитивных ирландских женщин через 17 лет после инфицирования ВГС (генотип 1b) анти-D-иммуноглобулином в 98% случаев была обнаружена низкая активность заболевания в виде гепатита легкой и средней степени тяжести, однако прогрессирование фиброза печени было выявлено в 15%, а формирование ЦП – в 2% случаев [11].

При изучении скорости прогрессирования фиброза печени в зависимости от длительности заболевания и генотипа HCV у 527 японцев, инфицированных разными генотипами ВГС, было выявлено, что ХГС является прогрессирующим заболеванием и у пациентов с генотипами 1b, 2a и 2b скорость прогрессирования фиброза печени одинакова. Однако указывается, что особое внимание следует уделять пациентам, инфицированным ВГС в возрасте 30 лет и старше, поскольку у таких пациентов внутрипеченочный фиброз прогрессирует быстрее [12]. Однако приводятся исследования, где получены данные о более агрессивном прогрессировании фиброза печени у пациентов с ХГС, инфицированных ВГС генотипа 1 по сравнению с генотипом 2. Так, при генотипе 1 за один и тот же период наблюдения пациентов с выраженным фиброзом оказалось 68,0% в случае

генотипа 1 и 41,7% при генотипе 2. При этом указывается, что средние значения вирусной нагрузки HCV РНК в сыворотке были значительно выше у пациентов с генотипом 1 по сравнению с генотипом 2, а многофакторный анализ показал, что уровень виремии является одним из независимых факторов прогрессирования фиброза [13].

В исследовании, включавшем 2235 пациентов, оценивались естественное течение прогрессирования фиброза печени при ХГС и факторы, связанные с этим прогрессированием. Было оценено влияние таких факторов, как возраст при биопсии, предполагаемая продолжительность инфекции, пол, возраст при инфекции, употребление алкоголя, генотип ВГС, причина инфекции и класс гистологической активности. Прогрессирование фиброза в течение года определялось как соотношение между стадией фиброза в единицах METAVIR и продолжительностью инфекции. Было выявлено, что медиана скорости прогрессирования фиброза в год составила 0,133 единицы фиброза. Три независимых фактора были связаны с повышенной скоростью прогрессирования фиброза: возраст на момент заражения старше 40 лет, ежедневное потребление алкоголя 50 г и более и мужской пол. Связи между прогрессированием фиброза и генотипом ВГС выявлено не было. Без лечения у 377 (33%) пациентов ожидаемое среднее время до развития цирроза печени было менее 20 лет. Было доказано, что такие факторы, как пожилой возраст, употребление алкоголя и мужской пол, имеют более сильную связь с прогрессированием фиброза, чем вирусологические факторы инфекции ВГС [14].

В ретроспективно-проспективном исследовании с участием 123 пациентов с ХГС без терапии оценивали скорость прогрессирования фиброза с помощью оценки морфологических критериев фиброза (выполняли две биопсии печени с интервалом в среднем 44 месяца). Скорость прогрессирования фиброза составляла 0,12 единицы (стадии) фиброза в год, что предполагает возможность развития цирроза печени в среднем через 49 лет. Тем не менее результаты также предполагают, что прогрессирование фиброза вариабельно, лучше всего коррелирует с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке и степенью перипортального некроза при биопсии печени [15].

Частота и риски прогрессирования портальной гипертензии
Для определения частоты и факторов риска, связанных с впервые выявленной портальной гипертензией (ПГ) и прогрессированием ПГ, наблюдали пациентов с ХГС с мостовидным фиброзом или циррозом печени (n=831), при этом либо пациенты получали ПВТ в виде низких доз пегинтерферона α2а, либо ПВТ не проводили. Медиана наблюдения составила 3,85 года. Результаты наблюдения показали, что из 514 пациентов без ПГ у 50% имело место развитие ПГ, однако прогрессирование ПГ было выявлено у 26% из 317 пациентов с исходной ПГ. По результатам исследования были сделаны выводы, что у пациентов с ХГС и выраженным фиброзом и циррозом печени развитие ПГ отмечалось с частотой 12,9% в год, а при наличии уже имеющейся

ПГ прогрессирование отмечалось в течение года у 6,7% пациентов [16].

Частота и сроки формирования цирроза печени, скорость формирования декомпенсированного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы

По результатам систематического обзора (включено 111 исследований и 33 121 пациент с ХГС) было выявлено, что предполагаемая распространенность ЦП через 20 лет после заражения составила 16% (14–19%) для всех исследований. Продолжительность инфицирования ВГС была наиболее постоянным фактором, достоверно связанным с прогрессированием фиброза. После установления ЦП пациенты имеют ежегодный риск развития ГЦК в 1–5% случаев и ежегодный риск печеночной декомпенсации (кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП), асцит, энцефалопатия) в 3–6% случаев. После эпизода декомпенсации риск летального исхода в следующем году составляет 15–20% [17].

Для представления о частоте и эволюции осложнений ЦП можно привести данные 17-летнего когортного исследования с участием 214 пациентов. При наблюдении за данной группой пациентов в течение 114 месяцев ежегодная смертность составила 4,0%, при этом она была выше у пациентов с другими потенциальными причинами заболевания печени, чем у пациентов без них. Кроме того, основными причинами смерти были ГЦК – в 44% случаев, асцит – в 14%, желтуха – в 9%, кровотечение из ВРВП – в 3,4% случаев. При анализе частоты и скорости декомпенсации ЦП было показано, что ежегодно частота манифестации асцита составила 2,9%, желтухи – 2,0%, кровотечений из ВРВП – 0,7%, энцефалопатии – 0,1% случаев соответственно. При этом за весь период наблюдения частота формирования асцита составила 23%, желтухи – 17%, кровотечений из ВРВП – 6% и энцефалопатии – 1% случаев. Стоит отметить, что у 32% пациентов отмечена трансформация в ГЦК, а ежегодная частота выявления ГЦК составила 3,9% случаев [18].

В другом исследовании по изучению сроков формирования ЦП и ГЦК у лиц, заразившихся ВГС после переливания крови (n=131), было выявлено, что средний период между временем переливания крови и развитием ЦП составил 20,6 года, а средний период времени выявления ГЦК – 28,3 года [19].

Интересными представляются данные по наблюдению за пациентами, перенесшими острый гепатит С. Было показано, что через 13 лет после острого гепатита С 21% пациентов выздоровели. Однако остальные пациенты демонстрировали прогрессирование ХГС, при этом 1,6% пациентов умерли от терминальной стадии заболевания печени, а у 8% сформировался гистологически подтвержденный ЦП [20].

В исследовании с участием 668 пациентов без клинических признаков декомпенсации ЦП оценивали частоту декомпенсации ЦП, развития ГЦК и смерти или частоту трансплантации печени у пациентов с ХГС. Доказано, что четырехлетний риск ГЦК составил 11,5% (годовая заболеваемость – 3,3%), а риск декомпенсации – 20%. Вероятность выживания составила 96 и 84% через два

и четыре года соответственно. Низкий уровень альбумина при поступлении и отсутствие терапии интерфероном были двумя независимыми факторами, предсказывающими смерть или трансплантацию печени [21]. Приводятся данные исследования, что среди пациентов, инфицированных ВГС в возрасте 30 лет, частота ГЦК составляет 1–3%, при этом ГЦК развивается со скоростью 1–4% в год, с самыми высокими показателями у пациентов, заразившихся ВГС через зараженные продукты крови [22].

Продолжительность жизни и причины смерти у пациентов с ХГС В исследовании с участием 10 166 пациентов во французской когорте сравнили частоту летальных исходов, ГЦК и декомпенсированного ЦП между пациентами, получавшими противовирусные препараты прямого действия, и пациентами, не получавшими лечения. За время наблюдения 218 пациентов умерли (129 получавших лечение, 89 не получавших лечения), у 258 была зарегистрирована гепатоцеллюлярная карцинома (187 получавших лечение, 71 без терапии) и у 106 развился декомпенсированный цирроз печени (74 получавших лечение, 32 не получавших лечения). Таким образом, по сравнению с нелечеными пациентами достижение УВО у пациентов, получавших ПППД, было связано со снижением смертности от всех причин, снижением смертности, связанной или не связанной с заболеваниями печени, смертности из-за ГЦК, тогда как отсутствие УВО было связано со значительным увеличением риска развития ГЦК [23]. Кроме того, приводятся данные, что применение первых ПППД (ингибиторов протеаз) способствует снижению смертности от всех причин [24].

Также проводилось исследование с участием 6970 человек, получавших различные схемы ПППД, и 5497 человек, не получавших лечения, для количественной оценки влияния схем ПППД на смертность. Достижение УВО привело к значительному улучшению выживаемости (снижение смертности на 57%) в течение первых 18 месяцев лечения по сравнению с демографически и клинически сходными нелечеными пациентами контрольной группы, инфицированными ВГС [25].

В результате большого когортного проспективного исследования с участием 838 пациентов было выявлено, что смертность от ХГС увеличивалась в основном при наличии ЦП и у пациентов, которым на момент включения в исследование было меньше 50 лет. Выживаемость снижалась при ЦП, длительном течении заболевания (более 15 лет), злоупотреблении внутривенными наркотиками в анамнезе и чрезмерном употреблении алкоголя. Уровень АЛТ, билирубина, пол и генотип не влияли на выживаемость. Риск ГЦК увеличивался при ЦП, длительном течении заболевания и высоком уровне билирубина, тогда как терапия препаратами интерферона, генотип и другие факторы не влияли [26].

Управление рисками развития осложнений при циррозе печени: современные представления

Несмотря на значительные достижения в лечении ХГС, полностью устранить патологические измене-

ния в печени удастся далеко не всегда, а в случае ЦП все вопросы, связанные с рисками развития осложнений и управления ими, остаются актуальными. Как известно, основными осложнениями при ЦП являются кровотечение из ВРВП и желудка, асцит, спонтанный бактериальный перитонит (СБП), инфекционные осложнения, печеночная энцефалопатия (ПЭ) и гепаторенальный синдром (ГРС) [27].

Портальная гипертензия и профилактика кровотечений из ВРВП. У пациентов с ЦП повышенное внутрипеченочное сопротивление (и последующее повышение портального давления) заставляет кровотоки идти альтернативным путем в большой круг кровообращения через портосистемные анастомозы. Эти портосистемные коллатерали образуются, когда градиент печеночного венозного давления (ГПВД) превышает пороговое значение на 10–12 мм рт. ст. При этом считается, что чем выше ГПВД, тем выше риск кровотечения. Было показано, что до 30–50% пациентов с ВРВП демонстрируют осложнения в виде кровотечений, при этом смертность от кровотечения составляет от 15 до 30% случаев [28]. Текущие стратегии профилактики и лечения кровотечений из ВРВП сосредоточены на снижении портального давления или ликвидации существующих ВРВП с помощью эндоскопического лигирования. Для профилактики кровотечения из ВРВП у пациентов с клинически значимым ГПВД терапия первой линии направлена на снижение портального и коллатерального кровотока за счет уменьшения вазодилатации. Это достигается путем применения неселективных бета-блокаторов, таких как пропранолол, надолол и карведилол. Было показано, что по сравнению с отсутствием активного лечения бета-блокаторы снижают частоту повторных кровотечений с 63 до 42% и уровень смертности с 27 до 20% [29, 30]. Также по результатам исследования, целью которых было изучение кишечной транслокации на гемодинамику печени у пациентов с ЦП, доказано, что при применении рифаксимины-α в течение 28 дней в дозе 1200 мг/сут ГПВД снизился в среднем на 3,12 мм рт. ст., что могло быть достигнуто за счет значительного снижения уровня эндотоксинов в плазме, которые активируют звездчатые клетки и клетки Купфера, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов и индукции фиброгенеза [31].

Асцит. Асцит является наиболее частым осложнением ЦП, которое развивается у 5–10% больных в год, приводит к снижению качества жизни, частым госпитализациям и непосредственно увеличивает риск дальнейших осложнений, таких как СБП и ГРС. Почти 15% пациентов с асцитом умирают в течение первого года после постановки диагноза, а 44% могут умереть в течение следующих пяти лет [32]. Лечение включает патогенетическую (достаточное введение альбумина) и симптоматическую терапию (диуретики, парацетез), а также ограничение потребления натрия. При рефрактерном асците, который не контролируется медикаментозной терапией и оказывает серьезное влияние на качество жизни и выживаемость, необходимо рассмотреть такие варианты лечения, как размещение TIPS и трансплантация печени [33].

Инфекционные осложнения. Пациенты с ЦП подвержены повышенному риску различных инфекций вследствие активации оси «кишечник – печень»: измененный микробиом в условиях иммунной дисфункции печени, повышенная проницаемость кишечника в условиях портальной гипертензии и более низкие уровни первичных желчных кислот в просвете кишечника могут способствовать усилению бактериальной транслокации. В связи с этим пациенты данной категории подвержены высокому риску осложнений, включая СПБ, полирезистентную инфекцию и др. Приводятся данные о том, что госпитальная летальность в случае инфицирования пациентов с ЦП превышает 50% случаев [34]. В целом у 30–60% пациентов с ЦП развивается инфекция и риски бактериальных инфекций у пациентов данной категории в 3–5 раз выше, чем в общей популяции. Общая распространенность бактериальной инфекции у госпитализированных пациентов с ЦП составляет 33–47%. Кроме того, имеются данные, что летальность при рецидивирующем СБП достигает 49,5% [35].

Снижение риска бактериальных инфекций у пациентов с ЦП и уменьшение негативного клинического влияния инфекций в целом могут быть достигнуты за счет фармакоагентов, влияющих на микробиоту кишечника, а также раннего выявления и лечения инфекции при ее появлении. Ранняя диагностика и быстрое начало адекватной антибактериальной терапии имеют важное значение в лечении пациентов с ЦП и бактериальными инфекциями, так как задержка и неадекватная терапия связаны с повышенной летальностью [36]. Золотым стандартом антибиотикотерапии многих внебольничных инфекций продолжают оставаться цефалоспорины третьего поколения. Поскольку большинство эпизодов спонтанных бактериальных инфекций при ЦП являются результатом транслокации кишечных грамотрицательных бактерий, профилактические средства должны эффективно снижать концентрацию этих бактерий в кишечнике при сохранении защитной анаэробной флоры. В качестве профилактики бактериальных инфекций при ЦП был предложен рифаксимин- α – антибиотик с широким спектром антимикробной активности, который, несмотря на высокие концентрации в кишечнике и широкий спектр действия, вызывает минимальные изменения кишечной микрофлоры. В исследовании «случай – контроль» с участием 299 пациентов с ЦП было обнаружено значительное преимущество рифаксимины- α для профилактики СБП у пациентов с ЦП и печеночной энцефалопатией [37].

Печеночная энцефалопатия. Печеночная энцефалопатия проявляется широким спектром неврологических или психических нарушений, от субклинических изменений, часто обнаруживаемых только при нейропсихологической или нейрофизиологической оценке, до комы [38]. Появление ПЭ является неблагоприятным предиктором ухудшения качества жизни пациента, возникновения серьезных осложнений и связанных с ними госпитализаций, а также риска смертности. Распространенность явной ПЭ при ЦП составляет 30–45%,

тогда как распространенность минимальной печеночной энцефалопатии достигает 85% случаев [39]. С учетом изменения оси «кишечник – печень» при ПЭ вмешательства, ориентированные на микробиоту кишечника, в настоящее время считают ведущим направлением в лечении пациентов данной категории.

Современные способы лечения ПЭ включают меры по коррекции нутритивного статуса для профилактики и лечения саркопении, воздействие на кишечную микробиоту с помощью невсасывающихся дисахаридов (лактолоза), антибактериальных препаратов (рифаксимин- α), применение пробиотиков, а также L-орнитина-L-аспартата [40]. Результатами многочисленных исследований доказано, что применение рифаксимины- α в течение шести месяцев по сравнению с плацебо способствовало снижению частоты повторных госпитализаций, связанных с ПЭ, а также относительного риска любого первого осложнения ЦП у пациентов с показателем MELD более 12 баллов и международным нормализованным отношением $\geq 1,2$ [41, 42].

Гепаторенальный синдром. Нарушение функций почек является наиболее частым осложнением у больных ЦП и асцитом, встречаясь у 20–49% больных. Частота ГРС через один год и пять лет после развития ЦП с асцитом составляет 18 и 39% соответственно [43].

Терапевтические направления при развитии ГРС включают применение вазоконстрикторов, адекватные дозы альбумина, отмену диуретиков. Применяются различные вазоконстрикторы: аналоги вазопрессина (орнипрессин и терлипрессин), альфа-адреномиметики (норэпинефрин и мидодрин) и аналоги соматостатина (октреотид). При этом в большинстве международных гайдлайнов использование терлипрессина и альбумина является схемой первой линии, при том что терлипрессин следует применять аккуратно из-за побочных эффектов [44]. Также есть работы, указывающие на необходимость соблюдать осторожность, чтобы не допустить передозировки альбумином у пациентов данной категории. Это связано с тем, что альбумин увеличивает сердечную преднагрузку, улучшая объемный статус, тогда как вазоконстрикторы, увеличивая постнагрузку, могут вызвать сердечную недостаточность с отеком легких у пациентов данной категории. При прогрессирующем ГРС показан диализ для коррекции метаболического ацидоза, уремии и дисбаланса электролитов. Необходим постоянный мониторинг для решения вопроса о своевременной трансплантации печени, поскольку эти пациенты имеют высокий уровень смертности, несмотря на ответ на фармакотерапию из-за выраженной дисфункции печени [45].

С учетом того что в патогенезе ГРС важнейшую роль играют бактериальные инфекции, воздействие на кишечную микробиоту следует рассматривать как профилактику данного осложнения у пациентов с ЦП [43].

Заключение

ВГС является частой причиной хронического заболевания печени и его осложнений. Пациенты с ХГС демонстрируют увеличение смертности от всех при-

чин, печень-ассоциированной смертности и смертности, не связанной с заболеваниями печени, так же как и большие риски развития ГЦК по сравнению с неинфицированными лицами. Было доказано, что при естественном течении ХГС средние сроки прогрессирования фиброза печени составляют 0,12–0,13 единицы фиброза в год, что может приводить к формированию ЦП после инфицирования вирусом гепатита С уже через 20 лет. После установления

ЦП пациенты имеют ежегодный риск развития ГЦК в 1–5% случаев и ежегодный риск печеночной декомпенсации в 3–6% случаев. Комплексный подход к лечению гепатита С представляет собой профилактику, раннюю диагностику, лечение с использованием противовирусных препаратов прямого действия, адекватное лечение осложнений и своевременную трансплантацию печени, а также улучшение качества жизни, связанного со здоровьем. ●

Литература

1. Lonardo A., Adinolfi L.E., Loria P., et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology*. 2004; 26 (2): 586–597.
2. Banks D.E., Bogler Y., Bhuket T., et al. Significant disparities in risks of diabetes mellitus and metabolic syndrome among chronic hepatitis C virus patients in the U.S. *Diabetes Metab. Syndr.* 2017; 11 (1): 153–158.
3. Dai C.Y., Yeh M.L., Huang C.F., et al. Chronic hepatitis C infection is associated with insulin resistance and lipid profiles. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 30 (5): 879–884.
4. Moucari R., Asselah T., Cazals-Hatem D., et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008; 134 (2): 416–423.
5. Chen C.L., Yang H.I., Yang W.S., et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology*. 2008; 135 (1): 111–121.
6. Ambrosino P., Lupoli R., Di Minno A., et al. The risk of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2016; 15 (221): 746–754.
7. Lee M.H., Yang H.I., Lu S.N., et al.; R.E.V.E.A.L.-HCV Study Group. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J. Infect. Dis.* 2012; 206 (4): 469–477.
8. Petta S., Maida M., Macaluso F.S., et al. Hepatitis C virus infection is associated with increased cardiovascular mortality: a meta-analysis of observational studies. *Gastroenterology*. 2016; 150 (1): 145–155.
9. Wu V.C., Chen T.H., Wu M., et al. Comparison of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in patients with chronic hepatitis B and C: a 13-year nationwide population-based study in Asia. *Atherosclerosis*. 2018; 269: 178–184.
10. Wiese M., Berr F., Lafrenz M., et al. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology*. 2000; 32 (1): 91–96.
11. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *Irish Hepatology Research Group. N. Engl. Med.* 1999; 340 (16): 1228–1233.
12. Matsumura H., Moriyama M., Goto I., et al. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C – a study of 527 patients at one establishment. *J. Viral Hepat.* 2000; 7 (4): 268–275.
13. Kobayashi M., Tanaka E., Sodeyama T., et al. The natural course of chronic hepatitis C: a comparison between patients with genotypes 1 and 2 hepatitis C viruses. *Hepatology*. 1996; 23 (4): 695–699.
14. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997; 349 (9055): 825–832.
15. Ghany M.G., Kleiner D.E., Alter H., et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2003; 124 (1): 97–104.
16. Fontana R.J., Sanyal A.J., Ghany M.G., et al. Development and progression of portal hypertensive gastropathy in patients with chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106 (5): 884–893.
17. Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*. 2008; 48 (2): 418–431.
18. Sangiovanni A., Prati G.M., Fasani P., et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006; 43 (6): 1303–1310.
19. Tong M.J., el-Farra N.S., Reikes A.R., Co R.L. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (22): 1463–1466.
20. Mattsson L., Sönnnerborg A., Weiland O. Outcome of acute symptomatic non-A, non-B hepatitis: a 13-year follow-up study of hepatitis C virus markers. *Liver*. 1993; 13 (5): 274–278.
21. Serfaty L., Aumaitre H., Chazouillères O., et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 1998; 27 (5): 1435–1440.
22. El-Serag H.B., Siegel A.B., Davila J.A., et al. Treatment and outcomes of treating of hepatocellular carcinoma among Medicare recipients in the United States: a population-based study. *J. Hepatol.* 2006; 44 (1): 158–166.
23. Butt A.A., Yan P., Shuaib A., et al. Direct-acting antiviral therapy for HCV infection is associated with a reduced risk of cardiovascular disease events. *Gastroenterology*. 2019; 156 (4): 987–996.
24. Bakulin I., Pasechnikov V., Varlamicheva A., Sannikova I. NS3 protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C: efficacy and safety. *World J. Hepatol.* 2014; 6 (5): 326–339.

25. Carrat F, Fontaine H, Dorival C., et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet*. 2019; 393 (10179): 1453–1464.
26. Niederau C., Lange S., Heintges T., et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology*. 1998; 28 (6): 1687–1695.
27. Nusrat S., Khan M.S., Fazili J., Madhoun M.F. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (18): 5442–5460.
28. Tripathi D., Stanley A.J., Hayes P.C., et al. U.K. guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. *Gut*. 2015; 64 (11): 1680–1704.
29. Jakab S.S., Garcia-Tsao G. Evaluation and management of esophageal and gastric varices in patients with cirrhosis. *Clin. Liver Dis*. 2020; 24 (3): 335–350.
30. Alqahtani S.A., Jang S. Pathophysiology and management of variceal bleeding. *Drugs*. 2021; 81 (6): 647–667.
31. Vlachogiannakos J, Saveriadis A.S., Viazis N., et al. Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009; 29 (9): 992–999.
32. Runyon B.A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2007; 49 (6): 2087–2107.
33. Rudler M., Mallet M., Sultanik P., et al. Optimal management of ascites. *Liver Int*. 2020; 40 (1): 128–135.
34. Bajaj J.S., Kamath P.S., Reddy K.R. The evolving challenge of infections in cirrhosis. *N. Engl. J. Med*. 2021; 384 (24): 2317–2330.
35. Falletti E., Cmet S., Cussigh A.R., et al. Recurrent and treatment-unresponsive spontaneous bacterial peritonitis worsens survival in decompensated liver cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2021; 11 (3): 334–342.
36. Piano S., Singh V., Caraceni P., et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. *Gastroenterology*. 2019; 156 (5): 1368–1380.
37. Bass N.M., Mullen K.D., Sanyal A., et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N. Engl. J. Med*. 2010; 362 (12): 1071–1081.
38. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs*. 2019; 79 (1): 5–9.
39. Rudler M., Weiss N., Bouzbib C., Thabut D. Diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Clin. Liver Dis*. 2021; 25 (2): 393–417.
40. Moran S., López-Sánchez M., Milke-García M.D.P., Rodríguez-Leal G. Current approach to treatment of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *World J. Gastroenterol*. 2021; 27 (22): 3050–3063.
41. Caraceni P., Vargas V., Solà E., et al. The use of rifaximin in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2021; 74 (3): 1660–1673.
42. Flamm S.L., Mullen K.D., Heimanson Z., Sanyal A.J. Rifaximin has the potential to prevent complications of cirrhosis. *Ther. Adv. Gastroenterol*. 2018; 11: 1756284818800307.
43. Premkumar M., Anand A.C. Overview of complications in cirrhosis. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2020; 12 (4): 1150–1174.
44. Ojeda-Yuren A.S., Cerda-Reyes E., Herrero-Maceda M.R., et al. An integrated review of the hepatorenal syndrome. *Ann. Hepatol*. 2021; 22: 100236.
45. Bera C., Wong F. Management of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis: a recent update. *Ther. Adv. Gastroenterol*. 2022; 15: 17562848221102679.

Risks of Liver Fibrosis and Associated Complications in Patients with Chronic Disease Liver

K.N. Ivanova, I.G. Bakulin, PhD, Prof.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Contact person: Kristina N. Ivanova, napoleonovna20@gmail.com

Hepatitis C virus (HCV) has a significant impact on morbidity and mortality worldwide as it causes cirrhosis of the liver (LC), hepatocellular carcinoma (HCC), liver transplantation and liver-related death. Patients with chronic hepatitis C (CHC) have a higher prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM) and an increased cardiovascular risk compared with uninfected individuals. The rate of progression of liver fibrosis is variable and individual, but at the same time, independent factors for increasing the rate of progression of fibrosis are: age at the time of infection over 40 years, daily alcohol consumption of 50 g or more, male sex. In the natural course of CHC, the average time for the progression of liver fibrosis is 0.12–0.13 "fibrosis units" per year, which can lead to the formation of cirrhosis after infection with the hepatitis C virus in 20 years. Once cirrhosis is established, patients have an annual risk of developing HCC in 1–5% of cases and an annual risk of hepatic decompensation in 3–6% of cases. The main complications in cirrhosis are bleeding from esophageal varices (EVV) and stomach, ascites, spontaneous bacterial peritonitis (SBP), infectious complications, hepatic encephalopathy (HE), and hepatorenal syndrome (HRS). Patients with CHC show increased all-cause mortality, liver-associated mortality, and non-liver-related mortality, as well as greater risks of developing HCC compared to uninfected individuals. The approach to HCV treatment should be aimed at screening, elimination of the etiologic factor (in particular, HCV), adequate therapy and prevention of complications.

Key words: viral hepatitis C, chronic hepatitis C, comorbidity, liver cirrhosis, complications of liver cirrhosis, treatment of liver cirrhosis