

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.36-004-036.8
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18060>
ISSN – 2073-8137

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

В. В. Петкау^{1, 2}, Е. Н. Бессонова^{2, 3}, В. В. Бредер⁴, А. А. Каримова²

¹ Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Российская Федерация

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

³ Свердловская областная клиническая больница № 1, Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина, Москва, Российская Федерация

OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Petkau V. V.^{1, 2}, Bessonova E. N.^{2, 3}, Breder V. V.⁴, Karimova A. A.²

¹ Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary, Yekaterinburg, Russian Federation

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

Изучение продолжительности жизни больных циррозами печени (ЦП) и анализ структуры причин их летальности до сих пор представляют научный и практический интерес. В исследовании представлены данные по общей выживаемости и причинам летальности 994 пациентов с ЦП. Медиана общей выживаемости (ОВ) у пациентов с ЦП Чайлд – Пью С составила 22,2 месяца, В – 59,8 месяца, А – не достигнута. При В-стадии ЦП наименьшие показатели ОВ были у пациентов с алкогольной этиологией и неалкогольной жировой болезнью печени, худшим прогнозом обладали пациенты, злоупотребляющие алкоголем (медиана ОВ 13,9 месяца). Подтверждены значимые различия по частоте развития печеночной недостаточности, которая преобладает в структуре летальности среди всех наблюдаемых пациентов.

Ключевые слова: цирроз печени, общая выживаемость, причины летальности, рак печени, Чайлд – Пью

The study of the life expectancy of patients with liver cirrhosis and the analysis of the causes of their mortality structure are still of scientific and practical interest. The study presents data of the 994 patients with liver cirrhosis overall survival and causes of mortality. Median of overall survival (OS) in Child – Pugh C class was 22.2 months, B class was 59.8 months, and A class was not achieved. The lowest indicators of OS were in B class of patients with liver cirrhosis of the alcohol etiology and non-alcoholic fatty liver disease, the patients with alcohol addiction had the worst prognosis (median of 13.9 months). Statistically significant differences in the occurrence of liver failure, which prevails in the structure of mortality among all observed patients, were confirmed.

Keywords: liver cirrhosis, overall survival, causes of mortality, hepatocellular cancer, Child – Pugh

Для цитирования: Петкау В. В., Бессонова Е. Н., Бредер В. В., Каримова А. А. ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2023;18(3):257-260. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18060>

For citation: Petkau V. V., Bessonova E. N., Breder V. V., Karimova A. A. OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS. *Medical News of North Caucasus.* 2023;18(3):257-260. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18060> (In Russ.)

ЗН – злокачественные новообразования
ОВ – общая выживаемость

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ЦП – цирроз печени

Хронические заболевания печени – серьезный вызов современному здравоохранению [1]. Цирроз печени (ЦП) является одиннадцатой по частоте причиной смерти в мире [2, 3]. В процессе развития ЦП возникает полиорганная дис-

функция с осложнениями, ограничивающими продолжительность жизни [4]. Из-за коагулопатии при ЦП повышается риск кровотечений и тромбозов, асцит формируется более чем у 50 % больных ЦП в течение 10 лет [5]. Пациенты с декомпенси-

рованным ЦП имеют вероятность развития гепаторенального синдрома в 40 % случаев в течение 5 лет [6]. Летальность от ЦП за 300 лет увеличилась с 5,6 до 12,4 случаев на 100 000 населения [7]. Продолжительность жизни больных ЦП зависит как от класса по шкале Чайлд – Пью, так и от этиологических факторов, среди которых вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем, хроническая интоксикация, неалкогольный стеатогепатит, первичный билиарный холангит и ряд других. Высокая доля употребления алкоголя определена в качестве ключевого этиологического фактора, при котором наблюдается наименьшая средняя продолжительность жизни – 54,4 года [8]. При этом в мировой практике отмечается снижение летальности от ЦП алкогольной и вирусной этиологии и неуклонно растет влияние неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [9].

В отечественной литературе встречаются лишь отдельные публикации, посвященные оценке продолжительности жизни пациентов с ЦП и влиянию различных факторов на их выживаемость. При этом такие наблюдательные исследования строятся по факту обращения пациентов в ту или иную медицинскую организацию. Существует недостаток проспективных исследований по оценке продолжительности жизни больных ЦП с учетом данных о причинах летальности.

Цель исследования: оценка выживаемости и причин летальности у пациентов с циррозом печени.

Материал и методы. В проспективное наблюдательное исследование вошли 994 пациента с ЦП, получающие лечение и наблюдающиеся в Областном гепатологическом центре на базе Свердловской областной клинической больницы № 1 в период с 2015 по 2022 г. По основному этиологическому фактору пациенты были разделены на группы: вирусные ЦП, алкогольные ЦП, циррозы в результате НАЖБП, ЦП другой этиологии. В зависимости от исходной стадии ЦП по шкале Чайлд – Туркотт – Пью пациенты были также разделены на 3 группы: А (368 человек), В (370) и С (256). Проведена оценка общей выживаемости, вероятности умереть в течение года и структуры причин летальности.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась в программных продуктах Statistica 10.0 (StatSoft, США), Excel (Microsoft, США) с расчетом среднестатистических показателей (средние и медианные значения, стандартная ошибка выборки, стандартное отклонение и др.). Оценка достоверности межгрупповых различий осуществлялась по результатам расчета непараметрического критерия Манна – Уитни для несвязанных выборок.

Результаты и обсуждение. Половозрастная характеристика групп была сопоставима и статистически не различалась. Группа Чайлд – Пью А: мужчин 153 (41,6 %), женщин 215 (58,4 %), средний возраст 55,4 года. Группа В: мужчин 167 (45,1 %), женщин 203 (54,9 %), средний возраст 54,4 года. Группа С: мужчин 130 (50,8 %), женщин 126 (49,2 %), средний возраст 52,5 года. Группы также значительно не отличались по основной этиологической причине цирроза. Вирусные гепатиты были причиной ЦП в 58,2 % случаев в группе А, в 58,7 % в группе В, в 49,2 % в группе С, алкоголь – 13,6 %, 18,7 %, 30,9 % соответственно.

Летальные исходы зафиксированы у 438 больных. Основными причинами смерти были печеночная недостаточность – 305 пациентов (69,6 %), злокачественные новообразования (ЗН) печени – 45 (10,3 %),

другие ЗН – 33 (7,5 %), COVID-19 – 26 (5,9 %), сердечно-сосудистая патология – 21 (4,8 %), острая хирургическая патология – 12 (2,7 %), отравление алкоголем – 9 (2,1 %).

Медиана времени наблюдения для всех больных была 41 месяц. Медиана общей выживаемости у пациентов с ЦП Чайлд – Пью С составила 22,2 месяца, В – 59,8 месяцев, А – не достигнута (рис. 1).

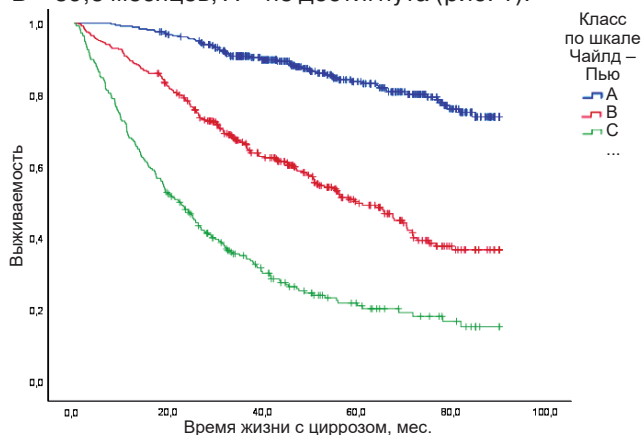


Рис. 1. Выживаемость пациентов с ЦП различных классов

Показатели общей выживаемости статистически значимо отличались в группах. При этом этиология также значимо влияла на общую выживаемость. Больные ЦП Чайлд – Пью А с алкогольной этиологией имели худший прогноз, а с НАЖБП – лучший (рис. 2). При В-стадии ЦП наименьшие показатели ОВ были у пациентов с алкогольной этиологией и НАЖБП. Медианы составили 42,7 и 37,4 месяца соответственно, а при наличии вирусных гепатитов – 72 месяца.

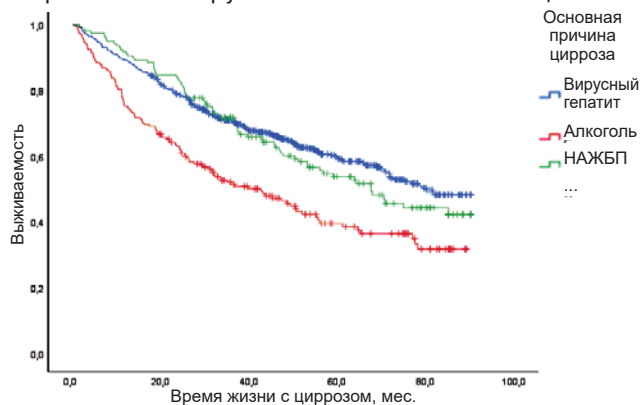


Рис. 2. Выживаемость пациентов с ЦП различной этиологии

У пациентов с ЦП Чайлд – Пью С различия в общей выживаемости были не так очевидны. Однако худшим прогнозом обладали опять же пациенты, злоупотребляющие алкоголем. Медиана ОВ у них была всего 13,9 месяца.

К летальным исходам от печеночной недостаточности относили случаи развития печеночно-почечной недостаточности, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, печеночной энцефалопатии, спонтанного бактериального перитонита. Смерти от сердечно-сосудистой патологии, хирургической патологии (в том числе травмы), инфекционных заболеваний не были связаны с патологией печени. Структура летальности пациентов представлена в таблице дифференцированно по классу Чайлд – Пью с указанием статистической достоверности попарных межгрупповых различий на основе р-критерия.

Таблица
Структура летальности пациентов с ЦП

Показатель	Чайлд – Пью А	Чайлд – Пью В	Чайлд – Пью С	Р-критерий *
Число умерших пациентов	63	182	193	
Печеночная недостаточность	28 44,4 %	118 64,8 %	159 82,4 %	A:B p=0,003 B:C p<0,0001 A:C p<0,0001
ЗН	17 27,0 %	27 14,8 %	11 5,7 %	A:B p=0,048 B:C p=0,006 A:C p<0,0001
COVID-19	8 12,7 %	12 6,6 %	6 3,1 %	A:B p=0,208 B:C p=0,182 A:C p=0,01
Сердечно-сосудистые заболевания	4 6,3 %	11 6,0 %	6 3,1 %	A:B p=0,828 B:C p=0,264 A:C p=0,436
Инфекция	2 3,2 %	6 3,3 %	2 1,0 %	A:B p=0,6 B:C p=0,247 A:C p=0,546
Острая хирургическая патология	2 3,2 %	5 2,7 %	5 2,6 %	A:B p=0,8 B:C p=0,8 A:C p=0,8
Отравление алкоголем	2 3,2 %	3 1,6 %	4 2,1 %	A:B p=0,8 B:C p=0,9 A:C p=0,9

* Критический уровень значимости, соответствующий вероятности статистической ошибки первого рода 0,05 при наличии четырех групп, составляет 0,0085.

Как видно из представленных данных, между пациентами с разными классами ЦП наблюдаются статистически значимые различия по частоте печеночной недостаточности, которая преобладает в структуре летальности среди всех наблюдаемых пациентов и значимо нарастает с переходом к более выраженному ЦП. Также обращает на себя внимание тот факт, что среди пациентов, отнесенных по Чайлд – Пью к классу С, статистически реже летальный исход связан с ЗН печени, чем у пациентов с ЦП классов А и В (вероятно, в связи с меньшим числом случаев дожития до развития ЗН). Частота наблюдения иных

причин летальности, таких как COVID-19 или иная инфекция, сердечно-сосудистая патология, острая хирургическая патология и отравление алкоголем, статистически значимо не отличается среди пациентов с разными классами ЦП.

При сравнении структуры летальности у пациентов с ЦП различной этиологии (вирусной, алкогольной или НАЖБП) также практически не наблюдалось статистически значимых различий за исключением доминирования фактора отравления алкоголем у пациентов с ЦП алкогольной этиологии по сравнению с пациентами с ЦП вирусной этиологии (p=0,002), что вполне логично. Вне зависимости от ведущего этиологического фактора в структуре летальности преобладает печеночная недостаточность (67,7–70,7%), следующими по значимости причинами летальности являются злокачественные новообразования (7,0–17,0%) и COVID-19 (3,5–10,7%).

Заключение. Основными причинами смерти больных циррозом печени были печеночная недостаточность (69,6%), ЗН (17,8%), COVID-19 (5,9%), сердечно-сосудистая патология (4,8%), острая хирургическая патология (2,7%), отравление алкоголем (2,1%).

Медиана ОВ у пациентов с ЦП Чайлд – Пью С составила 22,2 месяца, В – 59,8 месяца, А – не достигнута. Больные ЦП Чайлд – Пью А с алкогольной этиологией имели худший прогноз, а с НАЖБП – лучший. При В-стадии ЦП наименьшие показатели ОВ были у пациентов с алкогольной этиологией и НАЖБП. Медианы составили 42,7 и 37,4 месяца соответственно, а при наличии вирусных гепатитов – 72 месяца. У пациентов с ЦП Чайлд – Пью С худшим прогнозом обладали пациенты, злоупотребляющие алкоголем. Медиана ОВ у них была всего 13,9 месяца.

Между пациентами с разными классами ЦП наблюдаются статистически значимые различия по частоте развития печеночной недостаточности, которая преобладает в структуре летальности среди всех наблюдаемых пациентов и значимо нарастает с переходом к более выраженному классу ЦП. Среди пациентов, отнесенных по Чайлд – Пью к классу С, статистически реже летальный исход связан с ЗН печени, чем у пациентов с ЦП классов А и В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Asrani S. K., Devarbahi H., Eaton J., Kamath P. S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019;70(1):151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
- D'Amico G., Morabito A., D'Amico M., Pasta L., Malizia G. [et al.]. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J. Hepatol.* 2018;68(3):563-576. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>
- Marcellin P., Kutala B. K. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int.* 2018;38(1):2-6. <https://doi.org/10.1111/liv.13682>
- Arroyo V., Angeli P., Moreau R., Jalan R., Clària J. [et al.]. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2021;74(3):670-685. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.048>
- Adebayo D., Neong S. F., Wong F. Refractory ascites in liver cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2019;114(1):40-47. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0185-6>
- Angeli P., Garcia-Tsao G., Nadim M. K., Parikh C. R. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International

Club of Ascites (ICA) consensus document. *J. Hepatol.* 2019;71(4):811-822.

- <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.07.002>
- Pedroso-Flaquet P., Alfonso-Sagué K., Silvia J. Characterization of Deaths from Cirrhosis of the Liver in Cuba, 1987-2017. *MEDICC Rev.* 2020;22(4):35-39. <https://doi.org/10.37757/MR2020.V22.N4.6>
- Ахкубекова З. А., Боялиева Ш. Т., Гаева М. Т., Канкулова З. В., Муртазова Л. А. [и др.]. Клинико-демографическая характеристика больных циррозом печени: региональные особенности. *Трудный пациент.* 2020;18(11-12):47-49. [Akhkubekova Z. A., Boyaliev Sh. T., Gaeva M. T., Kankulova Z. V., Murtazova L. A. [et al.]. Clinical and Demographic Characteristics of Patients with Liver Cirrhosis: Regional Features. *Trudnyj pacient.* – *Difficult Patient.* 2020;18(11-12):47-49. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10084>
- GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5(3):245-266. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30349-8)

Поступила 10.01.2023

Сведения об авторах:

Петкау Владислав Владимирович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лекарственной терапии, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики; тел.: 89222022546; e-mail: vpetkau@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

Бессонова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист гастроэнтеролог МЗ Свердловской области, руководитель областного гепатологического центра, заведующая гастроэнтерологическим отделением, доцент кафедры терапии ФПК и ПП; тел.: 89028746223; e-mail: ben@okb1.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Бредер Валерий Владимирович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17; тел.: 89031990755; e-mail: vbreder@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

Каримова Алиса Алексеевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации; тел.: 89505492964; e-mail: karimova.a@uralonco.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3500-096X>

© Коллектив авторов, 2023

УДК 617.73-007.15+616.71-018-007.15

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18061>

ISSN – 2073-8137

СИНДРОМЫ СТИКЛЕРА. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ. НОВЫЕ МУТАЦИИ

Т. И. Кадурина¹, Т. Н. Воронцова², Н. С. Осиновская^{1,3}, А. Н. Гуламшаева⁴

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Клиника «Современные медицинские технологии», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Медико-генетический центр, Санкт-Петербург, Российская Федерация

STICKLER SYNDROME. GENETIC HETEROGENEITY. CLINICAL POLYMORPHISM. NOVEL MUTATIONS

Kadurina T. I.¹, Vorontsova T. N.², Osinovskaya N. S.^{1,3}, Gulamshaeva A. N.⁴

¹ I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² «Modern medical technology. Polyclinic complex», Saint Petersburg, Russian Federation

³ D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Genetic Medical Center, Saint Petersburg, Russian Federation

Синдромы Стиклера – заболевания соединительной ткани из группы наследственных коллагенопатий, связанные с высоким риском поражения органа зрения (регатогенная отслойка сетчатки, аномалии стекловидного тела, миопия высокой степени, катаракта и др.) и опорно-двигательного аппарата (ранний артрит, гипермобильность суставов, скелетные деформации и др.). Данное исследование посвящено описанию генетической гетерогенности и клинического полиморфизма синдромов Стиклера, а также особенностям их клинического течения у двух пациентов с новыми мутациями.

Ключевые слова: синдромы Стиклера, коллаген, отслойка сетчатки, стекловидное тело, глаукома, генотип-фенотип, новые мутации

Stickler syndrome is a connective tissue disorder from the group of hereditary collagenopathies, associated with ophthalmologic manifestations (rhegmatogenous retinal detachment, vitreous abnormalities, myopia, cataract etc.) and musculoskeletal problems (precocious arthritis, joint hypermobility, skeletal abnormalities etc.). This article describes genetic heterogeneity and clinical polymorphism of Stickler syndrome, and presents Stickler syndrome clinical progression in 2 patients with novel mutations.

Key words: Stickler syndromes, collagen, retinal detachment, vitreous, glaucoma, genotype-phenotype, novel mutations

Для цитирования: Кадурина Т. И., Воронцова Т. Н., Осиновская Н. С., Гуламшаева А. Н. СИНДРОМЫ СТИКЛЕРА. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ. НОВЫЕ МУТАЦИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(3):260-264. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18061>