

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-105-112

УДК: 616.36–003.826; 616–079.1

ББК Р413.51.03

Нарушения белкового обмена при хронических вирусных гепатитах

Тарасова Л. В.^{1,2,3}, Арямкина О. Л.¹, Волкова Т. В.^{1,2}, Бусалаева Е. И.³, Сосновская Е. В.⁴¹ БУВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия² БУ «Сургутская окружная клиническая больница» ХМАО-Югры, Россия³ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», г. Чебоксары, Россия⁴ БУВО Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия

Protein metabolic disorders in chronic viral hepatitis

L. V. Tarasova^{1,2,3}, O. L. Ariamkina¹, T. V. Volkova^{1,2}, Busalayeva E. I.³, Sosnovskaia E. V.⁴¹ El of HE "The Surgut State University", Surgut, Russia² Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia³ FSEBI of HE "The Ulianov Chuvash State University", Cheboksary, Russia⁴ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

Для цитирования: Тарасова Л. В., Арямкина О. Л., Волкова Т. В., Бусалаева Е. И., Сосновская Е. В. Нарушения белкового обмена при хронических вирусных гепатитах. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;163(3): 105–112. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-105-112

For citation: Tarasova L. V., Ariamkina O. L., Volkova T. V., Busalayeva E. I., Sosnovskaia E. V. Protein metabolic disorders in chronic viral hepatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;163(3): 105–112. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-105-112

Тарасова Лариса Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней медицинского института; член Президиума Общероссийской общественной организации «Российское научное медицинское общество терапевтов»; заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии
Арямкина Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней медицинского института
Волкова Татьяна Владимировна, аспирант 2-го года обучения специальности
Бусалаева Елена Исааковна, кафедра факультетской и госпитальной терапии, старший преподаватель, доктор наук, кафедра терапии и семейной медицины, старший преподаватель
Сосновская Евгения Валерьевна, кафедра госпитальной терапии

Larisa V. Tarasova, MD, Professor of the Department of Internal diseases; Member of the Presidium of the All-Russian Public Organization "Russian scientific medical association of general practitioners"

Olga L. Ariamkina, MD, Professor, Head of the Department of Internal diseases

Tatyana V. Volkova, second year post-graduate student of specialization "Internal diseases"

Elena I. Busalayeva, Department of faculty and hospital therapy, Senior lecturer, MD; senior lecturer of the Department of Therapy and Family Medicine; <https://orcid.org/0000-0001-7313-0365>

Evgeniia V. Sosnovskaia, assistant professor of hospital therapy

✉ **Corresponding author:**

Тарасова Лариса Владимировна
 Larisa V. Tarasova
tlarisagast18@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Проведение анализа отечественных и иностранных литературных данных об эпидемиологии, этиологии, патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С, в том числе факторов, влияющих на прогрессирование фиброза печени, а именно, состояние белкового обмена.

Материалы и методы. Были изучены данные литературы по этой теме в объеме 58 источников, из них отечественных работ — 22, иностранных — 36.

Результаты и обсуждение. Выявлены наиболее часто встречающиеся факторы, влияющие на ход фиброгенеза: этиология вирусного гепатита, сочетанная вирусная патология, особенности макроорганизма, длительность течения инфекции, воздействие алкоголя и курения. Рассмотрены вопросы состояния белкового обмена при хронических вирусных гепатитах В и С.

Закключение. Полученные данные противоречивы, поэтому необходимо дальнейшее изучение и применение в клинической практике влияние состояния белкового обмена и других факторов при этой патологии.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В и С, белковый обмен, фиброз печени

Summary

Purpose. To analysis of Russian and foreign literature about epidemiology, etiology and pathogenesis of chronic viral hepatitis B and C, including the factors that are likely to have effect on the progression of liver fibrosis, such as, condition of protein metabolism.

Materials and methods. The literature data about this subject in the volume 58 sources of literature, 22 — Russian works and foreign — 36 was studied.

Results and discussion. The most frequent factors that are likely to have effect on the progression of liver fibrosis, such as, etiology of chronic viral hepatitis B and C, combined viral pathology, features of the macroorganism, duration of infection, effect of alcohol and smoking were detected. The questions of the condition protein metabolism of chronic viral hepatitis B and C has been considered.

Conclusion. The obtained data is different, because impact of the condition protein metabolism and other factors are important for learning and use in clinical practice with this pathology.

Keywords: chronic viral hepatitis, protein metabolism, liver fibrosis

Хронические гепатиты (ХГ) представляют собой одну из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения, которая обусловлена этиологическим разнообразием, высоким уровнем заболеваемости, смертности, повсеместным распространением гепатотропных вирусов, сопровождающиеся большими экономическими потерями.

Наиболее сложную проблему представляют хронические вирусные гепатиты, обусловленные парентеральными формами передачи, вследствие высокой степени хронизации и перехода процесса в конечные стадии патологического процесса – цирроз печени (ЦП) или гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [18]. Частота хронических форм вирусных гепатитов в 5–6 раз превышает острые формы [14].

Хронические вирусные гепатиты широко распространены среди населения всего земного шара. В настоящее время во всем мире насчитывается 350 миллионов человек с хронической формой вирусного гепатита В, из этого числа больных у 15–25% ожидается летальный исход от ГЦК или ЦП, что составляет в среднем 750000 смертельных исходов в год [37, 42]. Целесообразно считать, что речь идет о пандемии, которая по масштабу в 5 раз превосходит зараженность вирусом СПИДа. Исход гепатита зависит от возраста, вероятность хронизации инфекции выше у лиц, инфицированных в молодом возрасте. Около 3% населения земного шара инфицированы вирусом гепатита С, что составляет почти 170 миллионов человек. Хронический вирусный гепатит С через 20 лет от начала инфицирования в 20% случаев приводит к циррозу печени [11, 43, 47]. Высокая инфицированность населения вирусом гепатита В – HBV (около двух млрд человек) и вирусом гепатита С – HCV (около 500 млн человек) делает чрезвычайно высоким риск развития хронических гепатитов. Хронический вирусный гепатит В, как исход острого, формируется у 8–10% больных, у 50–80% хронический вирусный гепатит С. Более 1,5 млн человек в мире ежегодно умирают от заболеваний печени связанных с хроническим вирусным гепатитом В [12].

Печень – самый крупный орган человеческого организма. Ее масса достигает 1200–1500 г, что составляет одну пятидесятую массы тела. Печень – центральный орган химического гомеостаза организма. Она выполняет эту роль, участвуя во многих обменных процессах, которые обуславливают образование, накопление и выведение в кровь различных метаболитов: с одной стороны – поглощение из крови, с другой – трансформацию и выделение из организма многих веществ. В печени протекают сложные процессы обмена белков, аминокислот, липидов, углеводов, биологически активных веществ (гормонов, биогенных аминов, витаминов, микроэлементов) и регуляции водного обмена. Она служит также местом образования желчи. Важнейшими функциями печени являются: метаболическая, депонирующая, экскреторная, детоксикационная и гомеостатическая [8].

Среди основных функций печени ее метаболическую, детоксикационную роль в белковом обмене переоценить сложно. В настоящее время изучение патофизиологических особенностей нарушений белкового обмена при хронических вирусных гепатитах представляет особый интерес, что несомненно будет основанием для разработки рекомендаций для своевременной диагностики, оценки связи клинко-лабораторных изменений и в дальнейшем применение во врачебной практике специфической патогенетической терапии.

Пептиды и полипептиды, а так же их сложные биохимические комплексы выполняют в организме важные функции: информационную (например, в качестве гормонов), рецепторную (белки – необходимый компонент рецепторов), каталитическую (ферменты), структурную и др. Отсюда следует, что нарушения метаболизма белков, аминокислот и нуклеиновых кислот сопровождается расстройством как функций физиологических систем, так и обмена других веществ. Важно также помнить, что белок в организме не депонируется, поэтому при его дефиците начинают мобилизовываться белки мышц, кожи, костей, а при тяжелых состояниях – паренхиматозных органов (белки мозга в последнюю очередь).

Интегральным показателем белкового обмена является азотистый баланс. Он представляет собой суточную разницу между количеством азота, поступившим в организм, и количеством азота, выделенным из него (в т.ч. с мочой и калом в составе мочевины, мочевой кислоты, креатина, солей аммония, аминокислот и т.д.). Дифференцируют 3 варианта азотистого баланса:

- нулевой – при нем количество поступающего и выводимого из организма азота практически совпадает (характерен для здорового взрослого человека);
- положительный – количество азотистых соединений, поступивших в организм, выше, чем выведенных; наблюдается у детей, а также у взрослых как в норме (например, при регенерации тканей или беременности), так и при патологии (например, при гиперпродукции соматотропного гормона или полицитемии);
- отрицательный – количество азота, поступающего в организм, меньше, чем выводимого из него; наблюдается, к примеру, при голодании, стрессовых реакциях, тяжелом течении сахарного диабета, гиперкортицизме.

Выделяют несколько групп типовых форм расстройств обмена белков и аминокислот:

- несоответствие количества и аминокислотного состава белка, поступающего в организм, потребностям в нем;
- нарушение трансмембранного переноса аминокислот из кишечного тракта в кровь;
- отклонения от нормы содержания белка в плазме крови;
- расстройства гидролиза белка в желудочно-кишечном тракте;
- патология конечных этапов катаболизма белков;
- нарушение метаболизма аминокислот

Оптимальное общее количество белка, которое должно поступить в организм, колеблется в диапазоне 1,5–2,5 г на кг массы тела в сутки. Это количество должно восполнять как общий расход белка, так и потребность в незаменимых аминокислотах, которые не синтезируются в организме и доставляются только с пищей [9].

Конечным продуктом азотистого обмена в организме человека является аммиак. В нормальных условиях постоянно поддерживается баланс азота и аммиака [16]. Основным источником образования аммиака в организме человека является азот пищевого белка, образующийся в ходе реакций дезаминирования аминокислот в печени. Дополнительными источниками образования аммиака являются: разложение мочевины и белка уреазы положительной микрофлорой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); образование аммиака в мышечной ткани при физической нагрузке; распад глутамина в тонкой кишке; абсорбция аммиака в почках при гипокалиемии и/или алкалозе [3].

В крови здорового человека нормальный уровень аммиака (NH_3) изменяется от 15 до 60 мкг/100 мл (21–50 мкмоль/л). В тканях и межклеточных жидкостях в норме аммиак связывает протон и присутствует в виде ионизированной формы – иона

аммония (NH_4^+). Концентрация неионизированного NH_3 незначительна (около 1%), и он не проникает через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ).

Известно несколько механизмов, участвующих в обезвреживании аммиака, основной из них реализуется за счет синтеза мочевины в функционирующем в перипортальных гепатоцитах орнитинном цикле, которая выделяется почками с мочой. Меньшая часть аммиака участвует в образовании глутамина при участии глутаминсинтетазы в печени, астроцитах головного мозга, в физиологических условиях образуется также в результате обменных процессов в мышцах. Эти ткани, в первую очередь, обладающая большой массой скелетная мускулатура, частично берут на себя функцию детоксикации при печеночной недостаточности [7, 10, 16, 22, 27, 28, 29, 53].

Повышение содержания аммиака в крови интерпретируется как гипераммониемия. Являясь токсичным соединением, аммиак у здорового человека присутствует в крови в относительно невысоких концентрациях, однако даже небольшое повышение оказывает неблагоприятное действие на организм, и, прежде всего, на центральную нервную систему (ЦНС). Симптомы отравления проявляются при превышении содержания аммиака в 2–3 раза. В реальной клинической практике выделяют 2 основных варианта гипераммониемий: приобретенная гипераммониемия – итог развития цирроза печени (ЦП) и/или портосистемного шунтирования; наследственная гипераммониемия – как результат различных генетических дефектов ферментов цикла образования мочевины.

Увеличение аммиака в крови – это индикатор изменения его метаболизма в печени. Так, в ранее проведенных исследованиях, при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) на стадии стеатоза и при ЦП было показано снижение активности ферментов цикла синтеза мочевины и синтеза глутамина в гепатобиоптатах на 20% и 50% соответственно в сравнении со здоровыми лицами [35, 39].

Повышение уровня аммиака в крови ассоциировано с различными патологическими состояниями или нарушениями физиологических функций [34, 55, 56].

Гипераммониемия характерна не только для пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью, но может наблюдаться при кровотечении из различных отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов и без ЦП, а также при сердечной недостаточности, легочном сердце, лейкозе, шунтирующих операциях, при некоторых эндокринных нарушениях (декомпенсированном сахарном диабете, тяжелом тиреотоксикозе) и других заболеваниях. Кроме того, повышенный уровень аммиака отмечается при синдроме Рейе (приобретенный дефицит ферментов орнитинового цикла синтеза мочевины и, как следствие, микровезикулярное ожирение печени), нарушении перфузии печени, метаболическом алкалозе и ацидозе, синдроме избыточного бактериального роста, длительных запорах. Гипераммониемия может наблюдаться при любых патологических состояниях, сопровождающихся повышенным катаболизмом белков (при обширных ожогах, синдроме длительного

сдавления или разможения тканей, обширных гнойно-некротических процессах, гангрене конечностей, сепсисе и т.д.). Эти нарушения вызывают истощение мышечной массы тела, антиоксидантной защиты, а также значительно ослабляют и подавляют иммунитет. Высокобелковая диета, голодание, переедание, интенсивные физические нагрузки (в основном у мужчин и культуристов), роды, также приводят к увеличению этого токсина в организме.

Повышению содержания аммиака в крови способствует прием ряда лекарственных препаратов, а именно: салицилатов, тетрациклина, аспарагиназы, тиазидных диуретиков, вальпроевой кислоты, этакриновой кислоты, изониазида. Гипераммониемия может развиваться вследствие употребления большого количества алкоголя, при применении психоактивных наркотических веществ. А курение даже одной сигареты повышает уровень аммиака в крови на 10 мкмоль/л.

Аммиак относится к основным нейротоксическим метаболитам в организме человека. Повышенное поступление аммиака через ГЭБ истощает запасы глутамата и, напротив, способствует избыточному накоплению глутамина в головном мозге (в реакции обезвреживания аммиака под действием глутаминсинтетазы), что вызывает набухание и отек астроцитов, подавление синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), нарушение трансмембранного переноса электролитов (Na^+ и K^+), тем самым ухудшая химическую нейромедиацию. Кроме того, при недостаточно эффективном обезвреживании аммиака отмечается снижение концентрации α -кетоглутарата (продукт метаболизма глутамата), угнетение трансаминирования и синтеза нейромедиаторов. Эти патологические процессы, наряду с усилением алкалоза при гипераммониемии, увеличивают гипоксию и гипогенергизацию астроцитов, нейронов и, в конечном результате, приводят к развитию печеночной энцефалопатии ПЭ [16].

Под ПЭ понимают спектр нервно-психических расстройств, развивающихся в результате острой или хронической печеночно-клеточной недостаточности и/или портосистемном шунтировании крови [4]. В зависимости от выраженности нарушений деятельности головного мозга выделяют четыре степени тяжести печеночной энцефалопатии (от легкой степени до комы). Очевидно, что выраженные нарушения когнитивных функций выявить легко, однако на самых ранних стадиях гипераммониемии явных клинических признаков патологии нет. Выявление нейропсихической симптоматики при минимальной (латентную) ПЭ требует выполнения различных психометрических тестов. Это, прежде всего, может касаться пациентов с ХЗП на доцирротической стадии. Ранее МПЭ определялась как латентная или субклиническая ПЭ. Отражением наличия МПЭ являются когнитивные нарушения, выявленные при тестировании скорости психомоторной реакции/исполнительных функций, или нейрофизиологические изменения без клинических признаков изменений психики. При этом состоянии у пациентов отмечается снижение внимания, оперативной

памяти, трудности с принятием решений, а также снижается способность к управлению автомобилем, изменяется почерк. В целом появление МПЭ ухудшает качество жизни и повышает риск развития клинически выраженной ПЭ. Для выявления МПЭ предложено множество тестов. В реальной клинической практике наибольшее применение нашли тест связи чисел (ТСЧ), тест цифра-символ и тест линий [55]. Они выявляют у пациентов нарушения визуально-пространственной ориентации, быстроты познавательной деятельности, точности тонкой моторики. Для уменьшения эффекта обучения с целью динамической оценки МПЭ применяют также определение вызванных зрительных потенциалов (ВЗП) головного мозга, критическую частоту слияния мельканий (КЧСМ). Кроме того, в научных исследованиях для оценки нейропсихического статуса используют так называемую «Батарею многократных тестов» (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status – RBANS), включающую тест на проверку зрения, запоминание разносмысловых слов из списка, текста (рассказа) или цифр, тест на ассоциативность, копирование фигуры, счет в обратном порядке или с интервалом в 3, различные шкалы (шкалы тревожности, депрессии, нарушений сна) [49, 52].

Разработаны также тренировочные модели в виде либо компьютерных игр, либо обучающих программ, воспроизводящих реальные ситуации, позволяющие на основании снижения внимания, запаздывания принятия решений, снижения способности к управлению автомобилем, выявлять МПЭ [2,24].

За минувшие два с половиной столетия изучения ПЭ (начиная с работы G. V. Morgagni, 1765 г.) накоплен огромный объем информации по рассматриваемой проблеме, однако и по сей день она далека от разрешения. Причина этого кроется, во-первых, во множестве взаимосвязанных патогенетических факторов ПЭ, а во-вторых, в весьма скудных изменениях мозговой ткани, не позволяющих провести убедительные клинко-морфологические параллели. В развитии ПЭ принимают участие два основных механизма:

1. снижение детоксицирующей функции печени вследствие ее острого или хронического заболевания (обуславливает развитие «эндогенной» ПЭ);
2. формирование функциональных или анатомических шунтов между системами портального и общего кровообращения, ведущее к проникновению токсических продуктов кишечного происхождения в головной мозг (обуславливает развитие портосистемной ПЭ).

Необходимо констатировать, что при циррозе печени преобладает именно портосистемная ПЭ, хотя эндогенная ПЭ также присутствует, коррелируя с выраженностью гепатодепрессии. Кроме того, следует помнить и возможности развития острой печеночной недостаточности на фоне хронической (ОПНХ), характеризующейся быстрым ухудшением функции печени на фоне персистирующей ее патологии, вызванным экзогенным или – реже – эндогенным фактором. Типичными примерами ОПНХ

могут служить развитие алкогольного гепатита на фоне предшествующего цирроза печени аналогичной этиологии или суперинфекция вирусом гепатита D у пациента с хроническим гепатитом В [26, 40, 41, 45, 46, 54].

Помимо нейротоксических свойств, аммиак обладает универсальными цитотоксическими, в том числе и гепатотоксическими свойствами, что нашло подтверждение в новых данных, полученных в последние годы [33, 38].

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования, которые показали, что гипераммониемия токсична не только для астроцитов. Получены данные о том, что повышение уровня аммиака дозозависимо активирует звездчатые клетки печени (ЗКП) и стимулирует коллагенообразование [5]. Звездчатые клетки печени активируются под влиянием различных факторов (алкоголя, вирусов, лекарств, холестаза и др.), при этом они приобретают сократительные, провоспалительные и профиброгенные свойства, т.е. трансформируются в миофибробластоподобные клетки. При этом из пролиферирующих ЗКП исчезают хранящиеся в них в покое запасы ретинола и появляется специфический белок гладких мышц (α -актин), одновременно увеличивается количество рецепторов к цитокинам, стимулирующим пролиферацию и фиброгенез. Активированные звездчатые клетки мигрируют и сосредотачиваются в месте поражения ткани печени, секретируя при этом большое количество внеклеточного матрикса (ВКМ) и одновременно регулируя деградацию этих молекул на уровнях транскрипции и посттранскрипции. Печеночный фиброз ассоциируется с изменением количества и качественного состава экстрацеллюлярного коллагенового матрикса (ЭКМ). При выраженных стадиях фиброза печень содержит приблизительно в 6 раз больше ЭКМ, чем в норме, а в его составе определяются коллагены (1, 3 и 4 типа), фибронектин, ундулин, эластин, ламинин, гиалуронан и протеогликаны. В случае преобладания процессов образования внеклеточного матрикса над его резорбцией формируется фиброзный рубец. На ранних стадиях развития фиброз – процесс обратимый, а стадия цирроза с характерными сшивками между коллагеновыми волокнами и узлами регенерации – явление необратимое [21, 25].

Ученые из Великобритании в исследованиях *in vitro* и *in vivo* выявили многообразие действия повышенного уровня аммиака на печень. Было установлено, что гипераммониемия является активатором звездчатых клеток печени, снижает их клеточный метаболизм, активирует профиброгенный и провоспалительный профиль. Кроме этого, гипераммониемия дозозависимо стимулирует эндоретикулярный и окислительный стресс, а также нарушает внутривнутрипеченочную гемодинамику за счет развития нитрозативного стресса, что сопровождается нарастанием портального давления [5]. Профиброгенное действие гипераммониемии было доказано значительным увеличением экспрессии белка α -SMA (активатора звездчатых клеток), синтеза виментина (важного промежуточного филамента), увеличением уровней миокина IIa (играющего ключевую роль в сокращении

ЗКП), миозина IIb (важный фактор активации ЗКП), ростом уровней PDGF-R β и коллагена I типа. Было выявлено, что при обработке первичных ЗКП здоровых добровольцев аммиаком на протяжении 72 ч дозозависимо возрастает экспрессия провоспалительных интерлейкинов 1 β и 6. Электронная микроскопия показала выраженные изменения структуры цитоскелета клеток с образованием цитоплазматических вакуолей при гипераммониемии, однако эти изменения быстро регрессировали после помещения клеток в безаммиачную среду [24], т.е. были обратимы. При гистологическом изучении клеток наблюдали превращение миофибробластоподобных клеток в веретеноподобные фибробласты под действием повышенных концентраций аммиака.

Очевидно, что в повседневной клинической практике должна активно проводиться диагностика концентрации аммиака у больных с хроническими заболеваниями печени (ХЗП) с целью выявления даже самых небольших отклонений от нормальных значений. Наиболее достоверным является прямой метод определения уровня аммиака в сыворотке крови [1]. Ввиду отсутствия данных о связи при хронических вирусных гепатитах В и С гипераммониемии и процессов фиброгенеза, данный метод неинвазивной диагностики является актуальным и заслуживает внимания.

Общепринятые же факторы неблагоприятного течения при вирусных гепатитах, предрасполагающие к развитию и ускоряющие развитие ЦП можно разделить на факторы микроорганизма, макроорганизма и факторы внешней среды. Со стороны микроорганизма к этим факторам можно отнести: вирусную нагрузку, С генотип, инфицирующую дозу (путь передачи), мутации в *pre-core* регионе [6, 17, 20]. Со стороны макроорганизма [17, 19, 20], независимо от вируса вызываемого ХГ, выявлены зависимости от расовой принадлежности, активности некрозо-воспалительного процесса. В соответствии с этим, нормальный уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови ассоциируется с отсутствием прогрессирования фиброза печени, тогда как уровень АлАТ, по крайней мере, в 1,5 раза превышающий норму, связан с быстрым прогрессированием фиброза печени [44, 48]. Бразильские авторы указывают на то, что уровень аминотрансфераз, превышающий три нормы, ассоциируется со 2–4 степенью фиброза печени [50]. По данным Н. Fontaine et al. [31] при ХГС нарастание уровня фиброза отмечалось у 13,3% больных с низкими и у 43,8% пациентов с высокими показателями активности патологического процесса. Мужской пол, постменопаузальный период у женщин, также негативно влияют на течение вирусных гепатитов. Кроме того, считается, что выраженность фиброзных изменений печени коррелирует с возрастом больных. Имеются данные, отражающие увеличение частоты выявления ЦП среди больных ХГС с возрастом от 3% у больных младше 30 лет, до 7% в возрастной группе 30–39 лет и 43% пациентов старше 60-летнего возраста [51].

Имеются данные, что сопутствующие и внешние факторы также оказывают влияние на течение ХГ вне зависимости от вируса [17, 19, 20]. Так, с одной

стороны была обнаружена связь между высокими уровнями сывороточного железа, ферритина и степенью выраженности фиброза печени [23,32]. По другим данным, уровень ферритина в сыворотке и содержание железа в печеночной ткани не играют существенной роли в поражении печени при ХГ [30]. В развитии ЦП и ГЦК при ХГ алкоголь играет важную роль за счет механизмов, приводящих к активизации вирусной репликации, подавлению иммунного ответа, повышению содержания железа в печени, увеличению уровня стеатоза, апоптоза и гибели гепатоцитов. Установлено, что прием алкоголя в дозе как 1–50 г/сут., так и более 50 г/сут. ассоциируется с развитием выраженного фиброза при ХГС [36, 57]. Повышенная масса тела, сахарный диабет, постоянный прием гепатотоксичных препаратов, контакт с гепатотоксическими агентами также являются факторами риска быстрого прогрессирования фиброза печени при хронических вирусных гепатитах. Немаловажную роль в скорости развития фиброзных изменений играет сочетанная инфекция вирусами гепатита

В и С, по сравнению с моноинфекцией одного из вирусов [19, 20].

Таким образом, проведенный анализ отечественных и иностранных литературных данных указывает на то, что несмотря на достаточно большое количество исследований, затрагивающих вопросы о факторах, способствующих прогрессу фиброза при хронических вирусных гепатитах, не вносят окончательной ясности. Имеющиеся данные в достаточной степени противоречивы. Тем не менее, из представленного материала представляется возможным выделить следующие, с наибольшей частотой встречающиеся в работах разных авторов, факторы, влияющие на ход фиброгенеза: этиология вирусного гепатита, сочетанная вирусная патология, особенности макроорганизма, длительность течения инфекции, воздействие таких гепатотоксических агентов, как алкоголь и табакокурение. Особую роль необходимо выделить степени выраженности патологического процесса в печени, характеризующееся нарушением, в первую очередь, белкового обмена и клиническими проявлениями.

Литература | References

1. Агеева Е.А., Алексеенко С.А. Опыт применения пероральной формы препарата L-орнитин-L-аспартат при гипераммониемии у больных с хроническими заболеваниями печени на доцирротической стадии // Клини. перспект. гастроэнтерол. гепатол. 2015; 6: 24–26.
Ageyeva Ye.A., Alekseyenko S.A. Application of the oral «L-ornithine-L-aspartate» at hyperammonemia at chronic liver diseases at precirrhotic stage. Clin. Prospekts Gastroenterol. Hepatol. 2015, no. 6, pp. 24–26.
2. Богомолов П.О., Буеверов А. О., Уварова О.В., Мациевич М. В. Гипераммониемия у пациентов с заболеваниями печени на доцирротической стадии: возможно ли это? Клини. перспект. гастроэнтерол. гепатол. 2013; 5:3–8.
Bogomolov P. O., Buyeverov A. O., Uvarova O. V., Matsievich M. V. Hyperammonemia in Liver disease at precirrhotic stage: it is possible? Clin. Prospekts Gastroenterol. Hepatol. 2013, no.5, pp. 3–8.
3. Голованова Е. В. Аммиак – актуальная проблема врача и пациента в терапевтической практике // Терапия. – 2018. – № 2. – С. 49–55.
Golovanova E. V. Ammonia is an actual problem of the doctor and patient in therapeutic practice. Therapy. 2018, no.2, pp.49–55.
4. Голованова Е. В. Эндогенный аммиак как причина *circulus vitiosus* в прогрессировании заболеваний печени // Фарматека. – 2017. – № 6 (339). – С. 1–7.
Golovanova E. V. Endogenous ammonia as the reason of “circulus vitiosus” in progression of liver diseases. Pharmateca. 2017, no.6, vol.339, pp.1–7.
5. ДжаланР., деЧиараФ., БаласубраманиянВ., АндреолаФ., КхетанВ., МалагоМ., ПинзаниМ., Раджешвар П. Мукерджи, Ромбоутс К. Аммиак приводит к патологическим изменениям в звездчатых клетках печени, и является целью при лечении портальной гипертензии // Журнал гепатологии. 2016. Т. 64.С. 823–833.
Radzhiv D., Franchesco De Chiara, et al. Ammonia leads to pathological changes in hepatic stellate cells and it comes to be a goal in portal hypertension treatment. Journal of hepatology. 2016, vol. 64, pp. 823–833.
6. Ивашкин В.Т., Маевская М. В. Современные принципы ведения пациентов с хронической вирусной инфекции: клиническое значение уровня вирусной нагрузки // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2006. № 5. С. 17–24
Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V. Modern principles of management of patient with chronic hepatitis B virus infection: Clinical value of the viral load level. Clinical Prospekts Gastroenterol. Hepatol. 2006, no.5, pp.17–24.
7. Ильченко Л.Ю., Топчеева О. Н., Винницкая Е. В. Клинические аспекты печеночной энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени // Consil. med. 2007. Т. 9, № 1. С. 12–13.
Ilchenko L. Yu., Topcheeva O. N., Vinnitskaya E. V. Clinical aspects of hepatic encephalopathy of patients with chronic liver disease. Consil. med. 2007. vol.9, no.1., pp. 12–13.
8. Кузнецова Э.Э., Горохова В. Г., Дорофеев А. С. Роль печени в химическом гомеостазе и контроль ее детоксикационной функции с использованием антипириновой пробы // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология, 2014, № 2 (7), с. 58–62
Kuznetsova E. E., Gorokhova V. G., Dorofeev A. S. Role of the liver in the chemical homeostasis and liver detoxification function control using sample antipyrine. News of High School. Applied chemistry and biotechnology. 2014, no.2, vol.7, pp.58–62.
9. Литвицкий П.Ф., Мальцева Л. Д. Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот // Вопросы современной педиатрии. 2015, № 14 (1), С. 95–107
Litvitsky P. F., Mal'tseva L. D. Protein, Amino Acids and Nucleic Acids Metabolism Disorders. Questions of modern pediatrics. 2015, no.14, vol.1, pp. 95–107.
10. Надинская М. Ю. Лечение печеночной энцефалопатии у больных циррозом с позиции доказательной медицины: мифы и реальность // Consil. med. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 17–28.
Nadinskaya M. Yu. Treatment of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis from the standpoint of evidence-based medicine: myths and reality. Consil. Med. 2006, book 8, no.1, pp.17–28.

11. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17. – № 5. – С. 16–24.
Pavlov Ch. S., Ivashkin V. T. Evaluate and reduce the risk of fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2007, book 17, no.5, pp.16–24.
12. Подымова С.Д., Азов А.Г. Вирусные гепатиты у пожилых пациентов. Особенности эпидемиологии, клинической картины, профилактики и лечения // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2001. – № 1. – С. 3–4.
Podymova S. D., Azov A. G. Viral hepatitis in elderly patients. Features of epidemiology, clinical picture, prevention and treatment. *Viral hepatitis: achievements and prospects.* 2001, no.1, pp.3–4.
13. Рачковский М.И., Белобородова Э.И., Белобородова Е.В. и др. Клинические аспекты прогрессирования циррозов печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5, Приложение № 30. – С. 93.
Rachkovsky M. I., Beloborodova E. I., Beloborodova E. V. et al. Clinical aspects of liver cirrhosis progression. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology.* 2007, book 17, no.5, app. 30, p. 93
14. Русских А.В. Современные методы диагностики вирусных гепатитов. Архив журнала Фарматека. – 2013. – № 14.
Russkikh A. V. Modern methods of diagnosis of viral hepatitis. *Archive of the journal Farmateka.* 2013, no.14.
15. Самоходская Л.М., Игнатова Т.М., Абдуллаев С.М. Прогностическое значение комбинации аллельных вариантов генов цитокинов и гемохроматоза у больных хроническим гепатитом. // РЖГГК. – 2007. – Т. 17. – № 2. – С. 50–56.
Prognostic value of combination allelic gene variants of cytokines and hemochromatosis in patients with chronic liver diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. 2007, book 17, no.2, pp.50–56.
16. Северин Е.С. Биохимия, ГЭОТАР-Медиа: 2004; 784 с.
Severin E. S. Biochemistry, Geotar – Media. 2004, pp. 784
17. Серов В.В. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. № 4 С. 12–23
Serov V. V. Virus and host factors in the development and progression of chronic viral hepatitis B and C. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology.* 2006, no. 4, pp. 12–23.
18. Усманова Н.Р. Клинико-лабораторные особенности и сравнительная оценка ущерба здоровью населения Кыргызстана от хронических поражений печени: дис. канд. мед.наук: 14.00.05.
Usmanova N. R. Clinical and laboratory features and comparative assessment of damage to the health of the population of Kyrgyzstan from chronic liver damage: dissertation of the candidate of medical science: 14.00.05
19. Хронический вирусный гепатит / под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. М.: Медицина, 2004. 384 с.
Serova V. V., Aprosina Z. G. Chronic viral hepatitis. Moscow. Medicine Publ., 2004, 384 p.
20. Чуелов С.Б. Факторы, влияющие на прогрессирование фиброза и формирование цирроза печени при хронических вирусных гепатитах. Детские инфекции. 2007. № 4. С. 34–40
Chuyelov S. B. Factors affecting the progression of fibrosis and the formation of cirrhosis in chronic viral hepatitis. *Childhood infections.* 2007, no.4, pp.34–40
21. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. М.: ГэотарМедицина. 1999.
Sherlock S., Dooley J. Diseases of the liver and biliary tract: Trans. from English. Moscow, Geotar Medicine, 1999.
22. Amodio P. The liver, the brain and nitrogen metabolism. *Metab Brain Dis.*, 2009, 24: 1.
23. Ardalan F. A., Osquei M. R., Toosi M. N., Irvanloo G. Synergic effect of chronic hepatitis C infection and beta thalassemia major with marked hepatic iron overload on liver fibrosis: a retrospective cross-sectional study. *BMC-Gastroenterol.* 2004.V. 4. P. 17.
24. Bajaj J.S., Pinkerton S.D., Sanyal A. J., Heuman D. M. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology*, 2012 April, № 55(4):1164–71
25. Benyon R.C. and Iredale J. P. 2000. Is liver fibrosis reversible? *Gut.* 46:443–446. 3 Arthur, M.J. 2000. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 279: G245–G249. Arthur, M.J. 2002. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology.* 122:1525–1528
26. Bernal W, Hall C, Karvellas CJ et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure// *Hepatology*, 2007, 46: 1844–1852.
27. Blei AT. Hepatic encephalopathy in acute liver failure. In: Haussinger D, Kircheiss G, Schliess F, editors. *Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism. London-Heidelberg: Springer.* 2006: 433–441
28. Bosoi CR, Rose CF. Identifying the direct effects of ammonia on the brain. *Metab Brain Dis.* 2009, 24: 95–102.
29. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol.* 2004, 41: 38–43.
30. D'Souza R. F. et al. Relationship between serum ferritin, hepatic iron staining, diabetes mellitus and fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C /R. F. D'Souza et al. *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – V. 21. – P. 519–524
31. Fontaine H. et al. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C / H. Fontaine et al. *Hum. Pathol.* – 2001. – V. 32. – P. 904–909
32. Geier A. et al Common heterozygous hemochromatosis gene mutations are risk factors for inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C / A. Geier et al. *Liver Int.* – 2004. – V. 24. – P. 285–294.
33. GhallabA., Cellière G., Henkel S. G. et al. Model-guided identification of a therapeutic strategy to reduce hyperammonemia in liver diseases. *Hepatology.* 2016; 64: 860–871
34. Hadjihambi A., Arias N., Mohammed Sh., Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatol. Int.* 2018; 2018; 2: 135–147.
35. Hassinger D., Steeb R., Gerok W. Ammonium and bicarbonate homeostasis in chronic liver disease. *Klin. Wochenschr.* 1990; 68: 175–182

36. Hezode C. *et al* Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C / C. Hezode *et al.* *Gut.* – 2003. – V. 52. – P. 126–129
37. HuZ., LiuY., ZhaiX., DaiJ., JinG., *et al.* New loci associated with chronic hepatitis B virus infection in Han Chinese. *Nat Genet.* 2013 Dec; 45(12): 1499–503. doi: 10.1038/ng.2809. E pub 2013 Oct 27.
38. Jalan R., De Chiara F., Balasubramaniyan V. *et al.* Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol.* 2016; 64(4): 823–833. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.019. Epub 2015 Dec 2.
39. Kaiser S., Gerok W., Haussinger D. Ammonia and glutamine metabolism in human liver slices: new aspects on the pathogenesis of hyperammonaemia in chronic liver disease. *European Journal of Clinical Investigation.* 1988; 18: 535–542.
40. Kumar R., Bhatia V. Structured approach to treat patients with acute liver failure: a hepatic emergency. *Indian J Crit Care Med.* 2012, 16: 1–7.
41. Laleman W., Verbeke L., Meersseman P. *et al.* Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011, 5: 523–537.
42. Li S., Deng Y., Chen Z. P., Huang S., Liao X. C., Lin L. W., *et al.* Genetic polymorphism of interleukin-16 influences susceptibility to HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population. *Infection. Genetics and Evolution.* 2011 Dec; 11 (8): 2083–8. DOI: 10.1016/j.meegid.2011.09.025. Epub 2011 12.
43. Mc Glynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:3–
44. Ortiz V. *et al.* Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression / V. Ortiz *et al.* *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – V. 97. – P. 2408–2414.
45. Parekh PJ, Balart LA. Ammonia and its role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2015, 19: 529–537.
46. Perazzo JC, Tallis S, Delfante A. Hepatic encephalopathy: an approach to its multiple pathophysiological features. *World J Hepatol.* 2012, 27: 50–65.
47. Rioux KP, Sharkey KA, Wallace JL, Swain MG. Hepatic mucosal mast cell hyperplasia in rats with secondary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1996; 23: 888–895
48. Sagnelli E. *et al.* Liver histology in patients with HBsAg negative anti-HBc and antiHCV positive chronic hepatitis / E. Sagnelli *et al.* *J. Med. Virol.* – 2005. – V. 75. – P. 222–226
49. Shura R.D., Brearly T. W., Rowland J. A. *et al.* Send to RBANS validity indices: a systematic review and Meta-Analysis. *Neuropsychol. Rev.* 2018 May 16. doi: 10.1007/s11065-018-9377-5
50. Silva G. F., Nishimura N. F., Coelho K. I., Soares E. C. Grading and staging chronic hepatitis C and its relation to genotypes and epidemiological factors in Brazilian blood donors / G. F. Silva, N. F. Nishimura, K. I. Coelho, E. C. Soares. *Braz. J. Infect. Dis.* – 2005. – V. 9. – P. 142–149.
51. Simmonds P. *et al.* Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients / P. Simmonds *et al.* *J. Hepatol.* – 1996. – V. 24. – P. 517–524
52. Suraweera C., Anandakumar D., Dahanayake D. *et al.* Validation of the Sinhala version of the Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). *Ceylon Med. J.* 2016;61(4): 167–170.
53. Tranah T.H., Paolino A., Shawcross D.L. Pathophysiological Mechanisms of Hepatic Encephalopathy. *Clinical Liver Disease.* 2015
54. Vaquero J, Polson J, Chung C *et al.* Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Gastroenterology.* 2003, 125:755–764
55. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J. *et al.* Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J. Hepatol.* 2014; 60: 715–735.
56. Walker V. Severe hyperammonaemia in adults not explained by liver disease. *Annals of Clin. Biochemistry.* 2012; 49: 214–228.
57. Zarski J. P. *et al* Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C / J. P. Zarski *et al.* *J. Hepatol.* 2003.V. 38.P. 307–314.