

УДК: 616.36-002+616-08:615

## Алкоголь и гепатит С

И.Л. Кляритская, И.А. Иськова

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, кафедра терапии и семейной медицины ФПО

**Ключевые слова:** алкоголь, вирусный гепатит С, цирроз

### Введение

Около 14 млн. американцев страдают от злоупотребления алкоголем и алкогольной зависимости. Алкогольная зависимость все так же остается наиболее часто встречающейся причиной летальных исходов, вызванных заболеваниями печени. Около 3,9 млн. человек в США и около 170 млн. человек в мире инфицирова-

ны вирусом гепатита С (HCV). Около 20% американцев, инфицированных вирусом гепатита С употребляют, как минимум, две порции алкоголя в день. У 20% инфицированных гепатитом С, гепатит переходит в цирроз в течении 20-30 лет. Согласно историям болезни 30-60 % пациентов с хроническим гепатитом С злоупотребляли алкоголем на протяжении длительного времени. Наиболее опасны-ми являются осложнения, которые вызваны «взаимодействием» гепатита С и хроническим употреблением алкоголя. Тяжесть и исход этих заболеваний определяют так называемые host (внутренние) и non-host (внешние) факторы. Среди наиболее важных non-host (внешние) факторов, влияющих на исход заболевания у больных гепатитом С является злоупотребление алкоголя, а у алкоголиков - ин-

Табл. 1

Распространенность AB к HCV у алкоголиков от тяжести заболевания печени

Ссылки	Потребление алкоголя в сутки	Ab к HCV	Контроль, %	Алкоголики без заболеваний печени, %	Алкоголики с заболеваниями печени, %	Алкоголики с циррозом, %	Алкоголизм + ГЦК, %	Страна
Pares et al.	>80 г/сут 5 лет	ELISA I RIBA I		2.2	20.0-41.4	42.6		Испания
Befrits et al.	75 г/сут	ELISA II RIBA II			14 14			Швеция
Brillanti et al.		ELISA I RIBA I			37 31			Италия
Bode et. al		ELISA I	7.3		24.7	38.5		Германия
Bruix et al.		ELISA I				38.7 38.7	76	Испания
Zarski et al.	80 г/сут 10 лет	ELISA II RIBA II			13.6	20 20	37.5 37.5	Франция
Verbaan et al		ELISA II RIBA II		14.5				Швеция
Nalpas et al.		ELISA I RIBA II		58.3 35.5				Франция
Mendenhall et al.		ELISA I	3.0		4.8	27.1		США
Caldwell et al.		ELISA I			25	29		США
Coelho-Little et al.		RIBA II		10	43			США
Mendenhall et al.		ELISA I RIBA II	1.1		14.2 18.4			США
Shimizu et al.	80 г/день 5 лет	RIBA I	0	4.2	53.3	35.9	58.3	Япония
Sata et al.		ELISA II			55.5			Япония
Ishii et al	80 г/день	ELISA I ELISA II			56 80			Япония
Nishiguchi et al.		ELISA RIBA II			53.7 45	61 60		Япония
Chang et al.		ELISA			30.9	29.6	44.4	Тайвань

Распространенность HCV RNA у алкоголиков с разной степенью тяжести заболевания

Ссылки	Прием алкоголя в сутки.	Контроль	Алкоголики без заболевания печени, %	Алкоголики с заболеванием печени, %	Алкоголики с циррозом печени, %	Алкоголики с ГЦК, %	Страна
Befrits et al.	75 г/сут.			11.4		12.5	Швеция
Zarski et al.	80 г/сут., 10 лет			4.5	15		Франция
Nalpas et al.				29			Франция
Caldwell et al.			6.6	17	18		США
Coelho-Little et al.				40			США
Ishii et al.	> 80 г/сут			82			Япония
Sata et al.				4.3-84		100	Япония
Oshita et al.	60 г/сут., 5 лет	7.7±0.5		8.5±0.5			Япония
Nishiguchi et al.				46			Япония

фицирование гепатитом С.

Гепатит С и алкогольная болезнь печени (АБП) являются причиной значитель-

определения тяжести поражения печени (клинический, биопсия и т.д.).

Наиболее доступным методом по выяв-

ных гепатитом С является нормальным. ПЦР используется для идентификации в сыворотке крови больного гепатитом С РНК вируса. Определение HCV RNA являются наилучшим методом для определения острого вирусного гепатита С (табл.2). Ранние клинические исследования использовали тесты первого поколения для определения антител к HCV, в результате было получена масса ложнопозитивных результатов. Более поздние исследования использовали тесты второго поколения обычно с RIBA или ПЦР подтверждением. Тест – система ELISA – тесты третьего поколения являются наиболее используемыми в настоящее время. Тест – система ELISA имеет 98 % чувствительности и специально разработана и используется для определения HCV.

Гепатит С в более чем 50 % случаев переходит в цирроз печени, а в 20-25 % наступает самоизлечение. Употребление алкоголя значительно уменьшает шансы на самоизлечение от HCV-инфекции.

В Италии было проведено исследование на 9997 пациентах, страдающих патологией печени. Приблизительно у 70 % обследованных пациентов были обнаружены позитивные антитела к гепатиту С, у 56,3 % из них инфекция присутствовала без других патологических факторов. Около 23 % пациентов из всех обследованных злоупотребляли алкоголем (более 40 г/день для мужчин, и более 30 г/день для женщин), у 9,4 % единственной причиной патологии печени явилось злоупотребление алкоголем. Из всего вышесказанного можно отметить, что лиц злоупотребляющих алкоголем меньше, чем инфицированных HCV.

### Гепатит С и злоупотребление алкоголем

Многочисленные перекрестные исследования отмечали наличие вируса гепатита С у алкоголиков. Эти исследования проводились у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, включая посещающих программы по избавлению от алкогольной зависимости (без патологии печени), пациентов гепатологических отделений

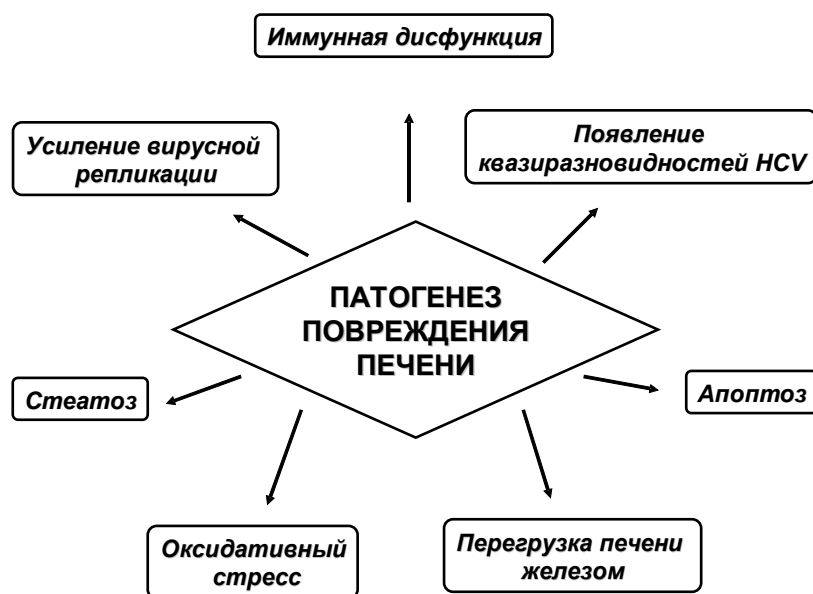


Рис. 1:

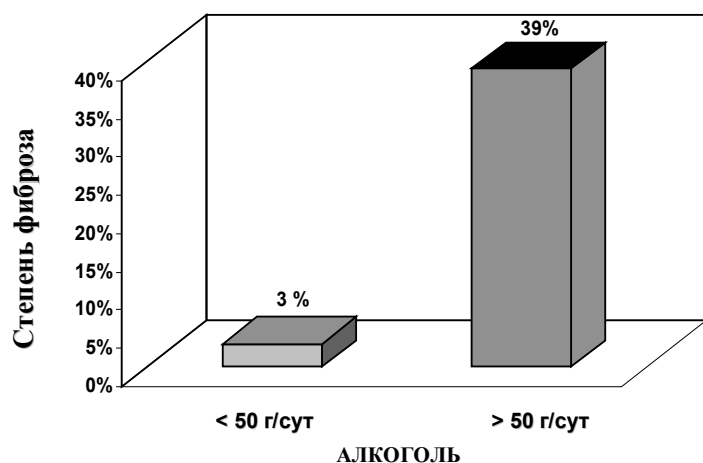
ных экономических затрат в мире. В среднем затраты на лечение гепатита С в США составляют около 514 млн. долларов в год, а затраты, связанные с чрезмерным употреблением алкоголя, в 1992 году составили 5,3 миллиарда долларов США.

Изучение влияния алкоголя и вируса гепатита С на заболевание печени осложнено несколькими факторами. Во-первых, сложно разделить влияние злоупотребления алкоголем на больных гепатитом С от влияния вируса гепатита С на алкогольную болезнь печени. Во-вторых, многое зависит от тест-системы (например: EIA, RIBA II, ПЦР) (табл.1), дизайна исследования (контролируемое, перекрестное, проспективное когортное), исследуемой группы пациентов (программа лечения от алкогольной зависимости, клиника болезней печени и т.д.), измерения алкогольной интоксикации и метода

лечения продолжительности злоупотребления алкоголем является анкетирование, но недостатком этого метода является большой процент недостоверных результатов, т.к. пациент может предоставить ложную информацию из-за боязни общественного мнения, отрицания проблемы или просто дефицита памяти. Так или иначе, данные, полученные посредством вопросника, признаются удовлетворительными, если их можно уточнить благодаря обобщению информации, полученной от родственников пациента, и информации полученной от пациента во время конфиденциального интервью.

Степень повреждения клеток печени может быть определена с помощью уровня АЛТ, хотя это не всегда надежно, т.к. уровень АЛТ колеблется (нет конкретного значения для нормы), и у 30-50% боль-

## Степень фиброза у пациентов с HCV и алкогольной зависимостью



Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Lancet 1997;349:825-832

Рис. 2

(с подозрением на заболевание печени), рьяруется в зависимости от страны. Например, уровень в США составляет примерно 10%, в северной Европе и Франции - 14%, а в Японии - 45-80%. Около 48% взрослого населения США постоянно употребляет алкоголь. Наличие HCV, у тех, кто злоупотребляет алкоголем, в 7-10 раз выше, чем в обычной популяции. Примерно у 15-20% хронических алкоголиков через 20-30 лет развивается цирроз печени, хотя есть данные о том, что у большинства лиц, злоупотребляющих алкоголем (более 50 г/день), вообще не развивается никаких заболеваний печени. Воздержание от спиртного снижает уровень вирусемии при гепатите С и умень-

шает тяжесть поражения печени. Sata et.al. доказали, что происходит сокращение в 10 раз уровня HCV RNA после воздержания у 50 % пациентов. Cromie et.al сообщил о снижении вирусной нагрузки у пациентов с гепатитом С и снижении активности заболевания после 4 месяцев воздержания от приема алкоголя. В ответ на эти данные Ishii сообщил о гистологической прогрессии заболевания даже после воздержания от приема алкоголя.

### Маркеры гепатита С и тяжесть алкогольной болезни печени

У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, особенно у лиц с патологией печени возрастает количество HCV RNA. Хотя преобладание HCV RNA у алкоголиков изменяется от одной стадии к другой, оно выше у пациентов с острыми алкогольными заболеваниями. В Японии уровень HCV RNA колеблется от 4% и до 84% у алкоголиков с заболеваниями печени. В большинстве исследований проведенных среди лиц злоупотребляющих алкоголем было выявлено, что HCV антитела присутствовали при выявлении в сыворотке крови пациентов HCV RNA. Тем не менее, Nishiguichi обнаружил положительные HCV RNA у пациентов-алкоголиков, у которых были негативные антитела HCV.

Процент антител к HCV наиболее высок у пациентов-алкоголиков с прогрессирующим заболеванием печени, с наибольшим титром при циррозе и гепатоцеллюлярной карциноме. Coelho-little определял антитела к HCV с помощью тест-системы RIBA II у 100 больных с алкогольной зависимостью. Позитивные антитела к HCV были обнаружены у 10% алкоголиков без патологии печени и у 43% пациентов, имеющих заболевания печени. Nishiguichi также провел исследование и обнаружил HCV RNA у 10% пациентов с фибростеатозом, у 15% пациентов с алкогольным гепатитом, у 68% - с хроническим гепатитом С и у 65% - с алкогольным циррозом печени. Гепатит С наиболее распространен среди пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. В Японии у 58% пациентов с алкогольной зависимостью и гепатоцеллюлярной карциномой были выявлены позитивные антитела на HCV, и 100% наличие HCV RNA у всех позитивных пациентов.

### Гистопатология при АБП и гепатите С

Существует мнение, что АБП без гепатита С может развиваться у мужчин и женщин, принимающих более 40 и 20 г/день алкоголя соответственно. Более чем у 80% пациентов происходит улучшение гистологической картины после прекращения приема алкоголя. Ученые предположили также, что существуют повреждения печени, вызванные алкоголем, не-

### Ассоциация между стадией фиброза и возрастом проведения биопсии при употреблении алкоголя

Poynard et al. Lancet 1997: 349: 825-832.

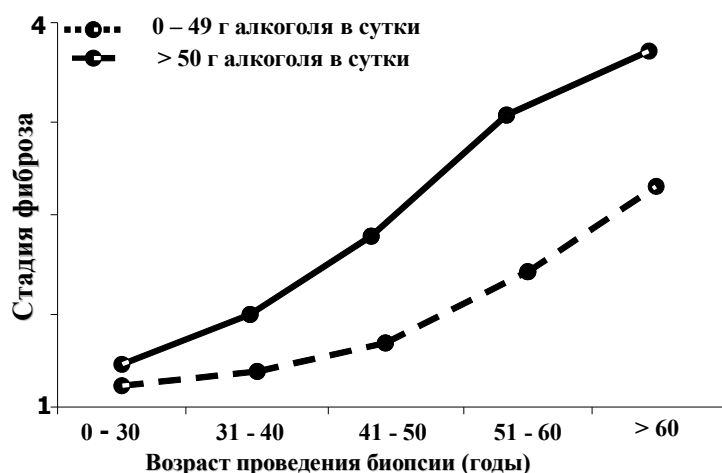


Рис. 3:

зависимые от повреждений, вызванных вирусом гепатита С (рис.1). Противоречиво, но исследователи нашли признаки повреждения печени при гепатите С, которые не зависели от потребления алкоголя.

В Японии было проведено исследование, которое сравнило результаты гистологического исследования лиц с АБП и гепатитом С и пациентов с гепатитом В и С и отдельно с АБП. Были получены следующие результаты: у большинства пациентов с АБП и гепатитом С наблюдались поражения печени сходные с теми, которые были выявлены при ХГС, а не АБП. Brillianti также оценил серологические и гистологические критерии у 41 пациента с алкогольной зависимостью: у 36% пациентов были обнаружены позитивные HCV антитела, и из них у 73% был хронический активный гепатит, причем поражение печени не было вызвано чрезмерным употреблением алкоголя. Поэтому, заключили, что HCV является первостепенным фактором, вызывающим поражение печени у пациентов, которые имеют алкогольную зависимость и инфицированы HCV.

У пациентов с алкогольной зависимостью и гепатитом С наиболее высокий уровень АЛТ и наиболее мощное воспаление на биопсии печени по сравнению с пациентами, имеющими алкогольную зависимость, но без вируса гепатита С. При проведении исследования Fong обнаружил значительно повышенный уровень АЛТ и индекс гистологической активности у 33 пациентов с АБП и гепатитом С, при сравнении с 86 пациентами с АБП, но без вируса гепатита С. Nishiguichi наблюдал за взаимодействием между HCV антителами и различными гистологическими признаками у 80 пациентов с алкогольной зависимостью и патологией пе-

чени. В этом исследовании, у пациентов с наличием HCV RNA были более высокие показатели активности заболевания и более высокий уровень АЛТ по сравнению с пациентами с АБП и отрицательным HCV RNA.

Алкоголь и риск возникновения гепатита С.

Гепатит С наиболее часто встречается у пациентов, которым проводили переливание крови, трансплантацию органов и инъекции. Переливание крови являлось наиболее частым способом заражения до 1992 года, когда тестирование крови на наличие HCV была недоступно, впоследствии большинство заражений произошло из-за приема внутривенных наркотиков.

В 1991 г. было проведено два исследования, которые доказали, что анти - HCV одинаково распространено у алкоголиков с факторами риска HCV так и без них, включая внутривенные инъекции и переливание крови. Такие исследования показывают, что употребление алкоголя само по себе является благоприятным фактором для HCV инфекции. В более поздних исследованиях было обнаружено высокое содержание HCV у алкоголиков, которым проводилось переливание крови, и было предположено, что острый гепатит С вероятнее перерастет в цирроз печени скорее у лиц с алкогольной зависимостью, чем без нее.

Недавно проведенное контролируемое исследование спорадических факторов риска возникновения гепатита С показало, что употребление в день больше 60 г алкоголя само по себе является фактором риска.

## Влияние алкоголя на формирование ХГС

Степень активности гепатита С определяется с помощью определения степени некротического воспаления и стадии фиброза.

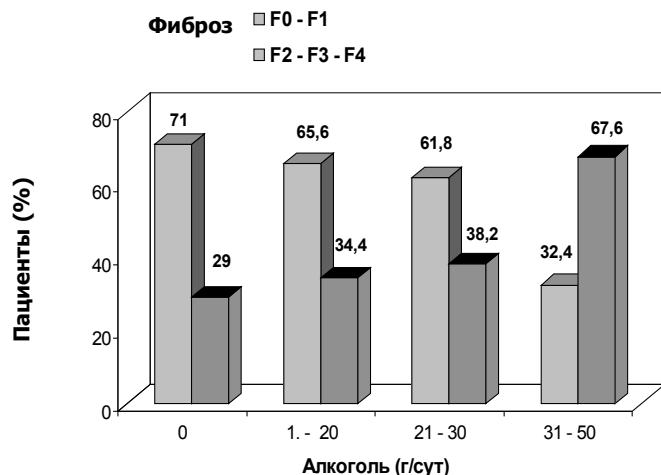
Многочисленные исследования оценивали влияние алкоголя на возникновение различных осложнений ХГС (цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома или летальный исход). Количество употребляемого алкоголя варьировало от 30 до 80 г/сутки. Рассмотрим влияние алкоголя на возникновение возможных осложнений ХГС: 1) развитие фиброза печени; 2) развитие цирроза печени; 3) смерть.

## Влияние алкоголя на развитие фиброза печени.

Достоверно установлено, что степень фиброза увеличивается у пациентов с хроническим гепатитом С, злоупотребляющих алкоголем. Основополагающее исследование, проведенное Rounard (рис.2) оценило влияние алкоголя на возникновение и прогрессирование фиброза печени на примере 2235 пациентов с ХГС, подтвержденным биопсией. Согласно различным данным, употребление алкоголя в дозе более чем 50г/сутки является независимым фактором, ассоциирующимся с увеличением прогрессирования фиброза печени. У пациентов, употребляющих более 50г алкоголя в сутки, наблюдалось повышение уровня фиброза на 36% в сравнении с «непьющими». В менее объемном перекрестном исследовании, Psione попробовал оценить взаимосвязь между употреблением алкоголя и фиброзом печени у 233 пациентов с HCV инфекцией, и проведенной биопсией печени. В результате были получены данные, что фиброз печени зависит от возраста пациента и средней суточной дозы алкоголя, позднее эти данные были подтверждены другими исследованиями.

Исследование, проведенное в Швейцарии, оценивало влияние «умеренного» (менее 40 г/день) потребления алкоголя на развитие фиброза печени на протяжении всей жизни пациента. Была набрана группа из 78 пациентов с гепатитом С, которым были проведены две биопсии печени с интервалом в 6,3 года между ними. По результатам исследования пациенты с прогрессирующим фиброзом потребляли большее количество алкоголя (5,7 против 2,6 г/день) и с большей частотой (4,0 против 3,0 порций/неделю). Это было первое исследование, которое показало, что даже минимальное количество алкоголя увеличивает скорость развития фиброза печени у HCV-инфицированных пациентов. Эти данные должны рассматриваться с осторожностью, т.к. были получены в сравнительно небольшом исследовании, носящем ретроспективный характер, и разница в

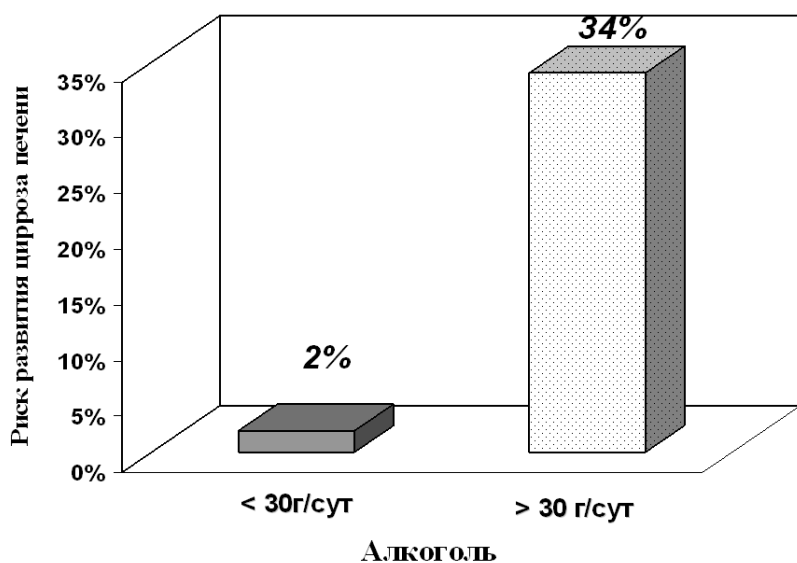
### Связь между фиброзом по шкале METAVIR и количеством алкоголя, принимаемым пациентами с хроническим гепатитом С



Hezode et al. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1031 - 1037

Рис. 4

## Риск развития цирроза печени



Harris HE, Ramsay ME, Andrews N, Eldridge KP. BMJ 2002;324:450-453

Рис. 5

дозе алкоголя, потребляемого пациентами с прогрессирующим и не прогрессирующим фиброзом, была небольшая (разница в 3 г алкоголя - около 1/8 стакана вина в день).

В другом ретроспективном исследовании изучался фиброз печени у 180 пациентов преимущественно с легкой формой гепатита С, которые потребляли алкоголь в среднем 0-50г/сутки, более 50г/сутки, или не употребляли вообще (рис.3). Исследование показало, что степень фиброза возрастала с увеличением дозы потребляемого алкоголя. Всем пациентам проводилась, по крайней мере, две биопсии с интервалом около 3,7 лет и группа контроля, в которой больные не получали противовирусную терапию. Исследование показало, что злоупотребление алкоголем оказывает сильное негативное влияние на степень фиброза и, что даже низкий уровень потребления алкоголя является фактором риска для развития фиброза печени.

Rigamonti в своем исследовании изучал 3 группы пациентов: 1 группа - пациенты с гепатитом С, которые вообще не употребляли алкоголь, умеренно пьющие (0-50г/день), и злоупотребляющие алкоголем (более 50 г/день); 2 группа - лица, злоупотребляющие алкоголем, HCV - негативны без всяких намеков на какие-либо заболевания печени, 3 группа - употребляли алкоголь в разумных коли-

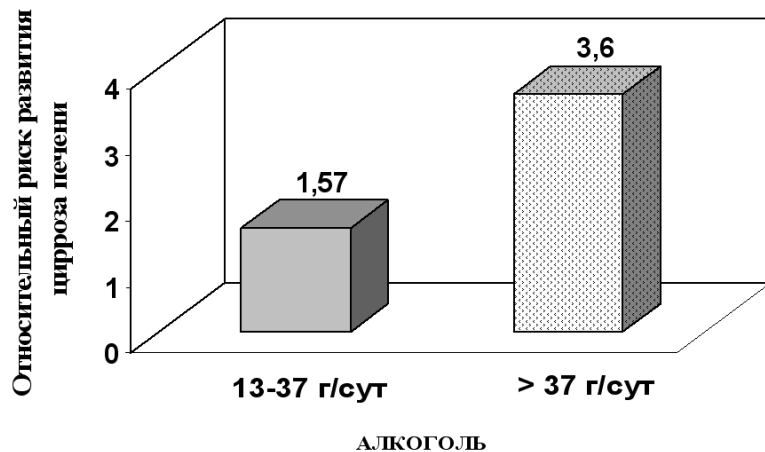
чествах, согласно рекомендациям ВОЗ. Исследователи обнаружили, что даже умеренное употребление алкоголя повышает степень некроза и фиброза.

Принято считать, что употребление незначительного количества алкоголя может быть полезно ввиду его положительного влияния на сердечно - сосудистую систему и противовоспалительного действия, но минимально допустимое количество дискутируемо. Остается невыяснен вопрос о влиянии 10-20 г/сутки алкоголя на естественное развитие легкой формы гепатита С у пациентов, которые не находятся на противовирусной терапии, и некоторые исследователи полагают, что таким пациентам можно разрешить употребление этой минимальной дозы. В Ирландии проводилось исследование влияния малых доз алкоголя на женщин с HCV. В исследовании принимало участие несколько групп пациентов. В группе контроля находилось 8 женщин, не употребляющих алкоголь, 2 группа состояла из 8 женщин, потребляющих очень маленькое количество алкоголя (менее 8 г/месяц), и в 3 группе было 12 пациенток, употребляющих алкоголь в дозе 16-144 г/неделю. 1 и 2 группа пациентов имели одинаковые данные анализов и поэтому были сгруппированы вместе. При конечном анализе наблюдалось увеличение степени фиброза и воспаления с увеличением количества потребляемого алкоголя. Исследование было ограничено малым количеством исследуемых пациентов, но оно определило, что даже незначительное употребление алкоголя может влиять на возникновение патологии печени.

Monto и соисследователи обнаружили такую же модель прогрессии фиброза печени в зависимости от дозы потребляемого алкоголя, как и в предыдущем исследовании, на примере 800 исследуемых пациентов. Они получили подробную картину потребления разных доз алкоголя у HCV инфицированных пациентов, прошедших биопсию печени. У пациентов, которые принимали спиртное в дозе менее 50 г/сутки, прогрессирование фиброза было незначительным. Исследователи отметили, что их исследование не установило «безопасную» дозу алкоголя. Хотя, вопрос о существовании безопасной дозы остается до сих пор самым дискутируемым, большинство исследователей советуют воздержаться от его приема.

Исследование, проведенное Nezode, с другой стороны, установило, что потребление 31-50г алкоголя в день приводит к значительному увеличению фиброза печени. Этот вывод был сделан по результатам наблюдения за гистологической активностью фиброза в группе из 260 пациентов с ХГС, которая состояла пациентов совсем не употребляющих алкоголь, употребляющих алкоголь в количествах 1-20, 21-30 или 31-50 г/день (рис. 4). Исследо-

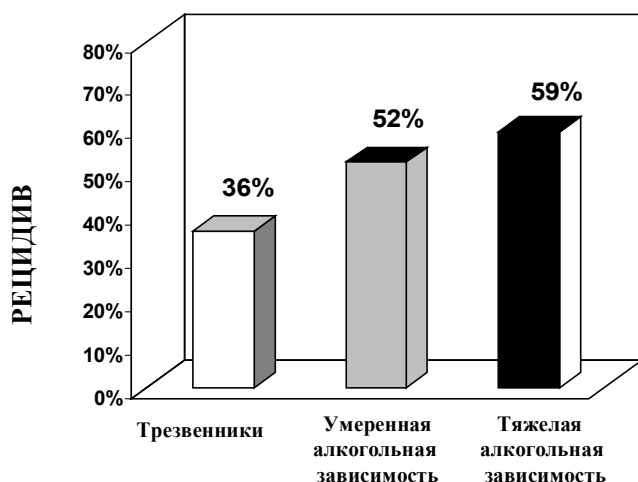
## Относительный риск развития цирроза печени



Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Lancet 1997;349:825-832

Рис. 6

### Рецидив HCV - инфекции



Koizumi K, Enomoto N, Kurosaki M, et al. Hepatology 1995;22:30-35

Рис. 7

### Влияние алкоголя и гепатита С на развитие цирроза печени.

вание также обнаружило прямую связь между стеатозом и гистологической патологией.

Недавнее исследование продемонстрировало синергетическую взаимосвязь между возникновением стеатоза и значительным употреблением алкоголя как провоцирующего фактора при экстенсивном фиброзе печени. Средний уровень прогрессии фиброза печени был почти в 2 раза больше среди пьющих со стеатозом, чем среди пьющих без стеатоза или среди непьющих.

Хроническое потребление алкоголя провоцирует развитие цирроза печени у пациентов с ХГС. Одним из наиболее надежных исследований, которое показывает влияние хронического употребления алкоголя на развитие циррозов на фоне гепатита С, является исследование «Дионис». Это проспективное исследование проводилось на 6917 жителях городка на севере Италии. В начале исследования были собраны данные клинического обследования (общий анализ крови, антитела HCV, продолжительность злоупотребления алкоголем). Состояние пациентов оценивалось каждые 6 месяцев на протя-

жении 3х лет. Все клинически предполагаемые циррозы были подтверждены биопсией печени. 62% пациентов из всех обследуемых употребляли алкоголь, из них 21% - более 30 г/сутки. Пациенты, употреблявшие более 30г/сут, были более склонны к развитию цирроза, чем пациенты, выпивающие менее 30г/сут. Более важно, что циррозы развились у 34 % HCV позитивных пациентов, употреблявших алкоголь более 30г/сут, и только лишь у 2 %, выпивающих алкоголь менее 30г/сут (рис.5). Несколько крупных когортных исследований сообщили о повышенном риске развития цирроза печени у пациентов с гепатитом С, которые злоупотребляли алкоголем.

В США было проведено когортное исследование на 1667 HCV инфицированных внутривенных наркоманах, в среднем, на протяжении 8,8 лет. Функциональное состояние печени оценивалось каждые 6 месяцев. В данном случае риск развития цирроза печени был выше у пациентов старше 37 лет и употребляющих более 260 г алкоголя в неделю. При сравнении с непьющими фактор риска развития цирроза печени составил 3,6 для пациентов, выпивающих более 37 г/сут, и 1,57 для тех, кто выпивал от 13 до 37г/день (рис.6).

Nattis и соавт. оценили риск развития цирроза печени в контролируемом исследовании с участием 836 пациентов, которым проводилось переливание крови в конце 1960 - начале 1970-х гг. По результатам исследования риск развития цирроза печени у пациентов с гепатитом С по сравнению с пациентами без гепатита С и непьющими составил 7,8.

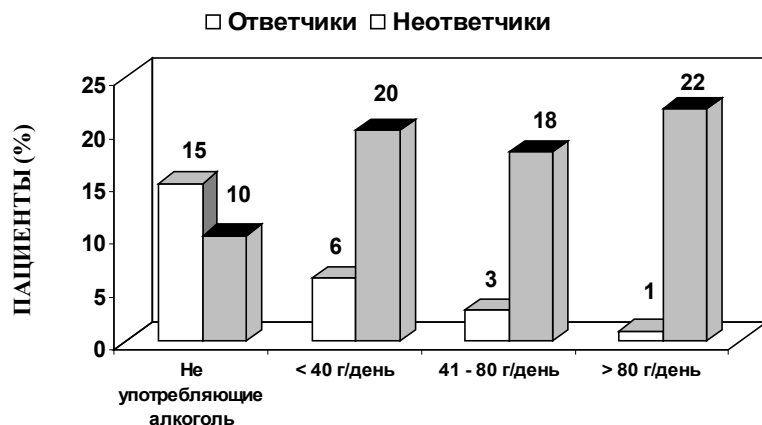
У пациентов, злоупотребляющих алкоголем при наличии вирусного гепатита С, риск развития цирроза печени составил 31 по сравнению с пациентами злоупотребляющими алкоголем, но без HCV, у которых фактор риска составил 4.

В контролируемых исследованиях по гепатиту С тяжелая алкогольная зависимость является независимым фактором риска развития цирроза. Исследовали 285 HCV инфицированных пациентов и 417 пациентов из группы контроля, не имеющих патологии печени. При приеме алкоголя больше чем 50 г/сут риск развития цирроза возрастал как у HCV-позитивных так и у HCV-негативных, соответственно с фактором риска 26,1 и 4,4. В другом ретроспективном исследовании, проведенном на 176 пациентах с гепатитом С, подтвержденным биопсией, Wiley и соавт. продемонстрировали повышенный риск развития цирроза печени у женщин, принимающих алкоголь в дозе более 40г/день, и мужчин - более 60 г/день.

### Влияние алкоголя и гепатита С на летальный исход

Летальный исход при HCV и АБП связан с развитием фиброза печени и воз-

### Процент пациентов с ХГ, ответивших на терапию интерфероном, в зависимости от приема этанола



Loguercio C. et al. Alcohol Alcohol 2000;35: 296-301

Рис. 8

никновения цирроза. Первое сообщение о влиянии алкоголя на прогрессирование ХГС было опубликовано Seef, и показало, что более 2/3 смертей на последней стадии заболевания печени на протяжении 18 лет наблюдалось среди пациентов с ХГС (инфицирование при переливании крови) и алкоголизмом.

Смертность при патологии печени и, возможно, общая смертность возросла среди пациентов с гепатитом С, которые злоупотребляли алкоголем в большом количестве. В когортном исследовании Neidegau наблюдал 838 пациентов с HCV на протяжении 50 месяцев. Процент выживаемости снизился среди пациентов с циррозом печени, у внутривенных наркоманов, и у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Среди пациентов, выпивающих более 80 г алкоголя в сутки, наблюдалась более высокая смертность и увеличивался риск возникновения осложнений.

При исследовании пациентов с гепатитом С (инфицирование при переливании донорской крови) было выяснено, что прием алкоголя увеличивает смертность. Harris и др. оценили факторы, вызывающие поражение печени и смертность у 924 пациентов с HCV и у 475 пациентов, HCV - негативных. Хотя, обе группы не имели существенных отличий относительно процента летальных исходов и количества потребляемого алкоголя, все пациенты, инфицированные HCV, являлись группой повышенного риска смертности при патологии печени, в особенности, если они злоупотребляли алкоголем.

Злоупотребление алкоголем усиливает негативное влияние HCV инфекции на выживаемость пациентов с циррозом печени. Недавно было проведено исследование 213 пациентов с алкогольным циррозом печени, из которых у 72 были HCV - позитивны. 86 пациентов выбрали воздержание от алкоголя, после установления диагноза. Исследование установило, что выживаемость зависит от количества алкоголя и возраста пациента, а не от HCV.

Состояние пациентов, госпитализированных с патологией печени, вызванной злоупотреблением алкоголя и наличием HCV, хуже, чем у пациентов, госпитализированных с наличием одного из двух этих факторов. Риск летального исхода у пациентов, госпитализированных с этими двумя факторами значительно выше (примерно 1,4), чем у пациентов с одним из двух факторов.

### Влияние алкоголя на терапию интерферонами

Злоупотребление алкоголем нивелирует положительную динамику при проведении противовирусной терапии. Okazaki предусмотрительно оценил процент ответа на противовирусную терапию у пациентов, злоупотребляющих алкоголем,

пьющих и непьющих пациентов. Предполагаемый ответ на противовирусную терапию в 3-группах составил соответственно 0%, 43% и 53%. Значительные различия наблюдались только между группами «пьющих» и «непьющих», влияние же какого-то определенного количества употребляемого алкоголя остается невыясненным.

В большом многоцентровом исследовании участвовали 245 пациентов с ХГС, получавшие интерферон-терапию, 20% из которых в прошлом употребляли более 80 г алкоголя в сутки. С повышением дозы алкоголя уменьшался ответ на противовирусную терапию.

Количество рецидивов после окончания противовирусной терапии было в 2 раза больше у пациентов, злоупотребляющих алкоголем (рис.7). Ответ на проводимую противовирусную терапию был снижен с 33% у непьющих пациентов, до 9% - у пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Причина снижения ответа на противовирусную терапию у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, окончательно не выяснена (рис.8). Возможными причинами снижения ответа на противовирусную терапию являются продукты перекисного окисления липидов, повышенное содержание железа в печени, недостаточный иммунитет и более высокий уровень HCV RNA у алкогользависимых пациентов. Новая комбинация интерферона и рибавирина, и терапия ПЕГ ИФН-А оказалась более успешной, чем ранее используемая монотерапия интерфероном.

К сожалению, на настоящее время нет достаточного количества исследований оценивающих эффективность противовирусной терапии у алкогользависимых пациентов, инфицированных HCV.

### Заключение

Примерно 10-25% пациентов, злоупотребляющих алкоголем инфицированы гепатитом С, что в 7-10 раз выше в сравнении с непьющими пациентами. ХГС чаще встречается среди алкоголиков с циррозом печени или с гепатоцеллюлярной карциномой, чем у алкоголиков без патологии печени. У алкоголиков с гепатитом С выше уровень АЛТ и вирусной нагрузки, чем у алкоголиков без гепатита С.

До 60% населения с гепатитом С в прошлом употребляли значительное количество алкоголя. По сравнению с трезвенниками HCV инфицированные пациенты, которые употребляли более 5 алкогольных напитков (порций алкоголя) в день, показали более быстрое развитие фиброза печени. У таких пациентов наблюдается также повышенный риск развития цирроза печени и летального исхода. Злоупотребление алкоголем в прошлом также снижает ответ на противовирусную терапию. Многочисленные исследования

не пришли к консенсусу относительно допустимой, минимальной дозы алкоголя, и сама идея существования какого-либо безопасного количества алкоголя сомнительна. Воздержание от употребления спиртных напитков является главной рекомендацией для пациентов с заболеваниями печени. Для дальнейшего исследования возможных гепатотоксических эффектов минимальных доз алкоголя необходимы более масштабные исследования пациентов с ХГС.

### Литература

1. National Institute of Health Management of hepatitis C: 2002. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement. Available at: <http://consensus.nih.gov/cons/116/Hep091202.pdf>, Accessed September 28, 2002
2. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, et al. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis c virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352:1426-1432
3. Powell EE, Edwards-Smith CJ, Hay JL, et al. Host genetic factors influence progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:828-833
4. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, DOSVIRC Groups. *Lancet* 1997;349:825-832
5. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis c virus related liver disease. A French survey of 6664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 1997;26:485-490
6. Ostapowicz G, Watson KJR, Ocarini SA, et al. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis virus infection. *Hepatology* 1998;27:1730-1735
7. Zarski JP, Thelu MA, Moulin C, et al. Interest of the detection of hepatitis c virus RNA in patients with alcoholic liver disease. Comparison with the HBV status. *J Hepatol* 1993;17:10-14
8. Oshita M, Hyashi N, Kasabara A, et al. Increased serum hepatitis c virus RNA Among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:1115-1120
9. Sata M, Fukuzumi K, Uchimura Y, et al. Hepatitis C virus infection in patients With clinically diagnosed alcoholic liver diseases. *J Viral Hepat* 1996;3:143-148
10. Nalpas B, Thiers V, Pol S, et al. Hepatitis C viremia and anti-HCV antibodies in alcoholics. *J Hepatol* 1992;14:381-384
11. Verbaan H, Andersson K, Eriksson S. Intravenous drug abuse—the major route of hepatitis C virus transmission among alcohol dependent individuals? *Scand J Gastroenterol* 1993;28:714-718
12. Brillanti S, Masci C, Siringo S, et al. Serological and histological aspects of hepatitis C virus infection in alcoholic patients. *J Hepatol* 1991;13:347-350
13. Caldwell SH, Jeffers LJ, Ditomaso A, et al. Antibody to hepatitis C is common among patients with alcoholic liver disease with and without risk factors. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1219-1223
14. Centers for Disease Control Hepatitis C. Epidemiology. Available at: [http://CDCGov/ncidod/diseases/hepatitis/training/CDC\\_website](http://CDCGov/ncidod/diseases/hepatitis/training/CDC_website)
15. Howell C, Jeffers LJ, Hoofnagle JH. Hepatitis C in African Americans: of a workshop. *Gastroenterology* 2000; 119:1385-1396
16. Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of Alcoholic hepatitis: influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33-42
17. Becker U, Deis A, Sorensen RT, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;26:1025-1028
18. Bellentani S, Pozzato G, Sacoccio G, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver

- disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999;44:874-880
19. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997;41:845-850
  20. Seef LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, et al. Long term mortality after transfusion associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992;327:1906-1911
  21. Serfaty L, Chazouilleres O, Pojjo-Rober A, et al. Risk factors for cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a case control study. *Hepatology* 1997;26:776-779
  22. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, et al. Impact of alcohol on the histologic and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28:805-809
  23. Pessione F, Degos F, Marcellin P, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histologic lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1717-1722
  24. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:914-919
  25. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-456
  26. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, et al. The relationship of acute transfusion associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120-124
  27. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, et al. Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C and specific influence of steatosis: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1031-1037
  28. Westin J, Lagging LM, Spak F, et al. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2002;9:235-241
  29. Khan KN, Yatsubashi H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol Alcohol* 2000;35:286-295
  30. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of life time intake of and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002;155:323-331
  31. Szabo G, Mandrekar P, Dolganic A, et al. Reduced alloreactive T cell activation after alcohol intake is due to impaired monocyte accessory cell function and correlates with elevated IL-10, IL-13 and decreased IFN gamma levels. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1766-1772
  32. Cook RT. Cytoplasmic cytokines in the T cells of chronic alcoholics (letter). *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:241-243
  33. Song K, Coleman RA, Albert C, et al. Tbet cytokine response of CD57+ T cell subsets in healthy controls and patients with alcoholic liver disease. *Alcohol* 2001;24:155-167
  34. Sibley D, Jerrells TR. Alcohol consumption by C57BL/6 mice is associated with depletion of lymphoid cells from the gut associated lymphoid tissues and altered resistance to oral infections with *Salmonella typhimurium*. *J Infect Dis* 2000;182:482-489
  35. Kageyama F, Kobayashi Y, Kawasaki T, et al. Successful interferon therapy reverses enhanced hepatic iron accumulation and lipid peroxidation in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1041-1050
  36. Jain SK, Pemberton PW, Smith A, et al. Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease. *J Hepatol* 2002;36:805-811
  37. Albano E. Free radicals and alcohol induced liver injury. In: Sherman CDIN, Preedy VR, Watson RR eds. *Ethanol and the Liver*. London: Taylor and Francis; 2002:153-190
  38. Clot P, Tabone M, Arico S, et al. Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different daily alcohol intake. *Gut* 1994;35:1637-1643
  39. Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral related steatosis. *FASEB J* 2002;16:185-194
  40. Okuda M, Li K, Beard MR, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 2002;122:366-375
  41. Moriya K, Nakagawa K, Santa T, et al. Oxidative stress in the absence of inflammation in a mouse model for hepatitis C virus associated hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2001;61:4365-4370
  42. Rigamonti C, Mottaran E, Reale E, et al. Moderate alcohol consumption increases oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:42-49
  43. Tai DI, Tsai SL, Chen YM, et al. Activation of nuclear factor kappaB in hepatitis C virus infection: implications for pathogenesis and hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 2000;31:656-664
  44. Kim WH, Hong F, Jaruga B, et al. Additive activation of hepatic NF-kappa B by ethanol and hepatitis B protein X (HBX) or HCV core protein: involvement of TNF-alpha receptor 1-independent and -dependent mechanisms. *FASEB J* 2001;15:2551-2553
  45. Loguercio C, Di Pierro M, Di Marino MP, et al. Drinking habits of subjects with hepatitis C virus related chronic liver disease: prevalence and effect on clinical, virological and pathological aspects. *Alcohol Alcohol* 2000;35:296-301
  46. Cromie SL, Jenkins PJ, Bowden DS, et al. Chronic hepatitis C: effect of alcohol on hepatic activity and viral titer. *J Hepatol* 1996;25:821-826
  47. Anand BS, Velez M. Influence of chronic alcohol abuse on hepatitis C virus replication. *Dig Dis* 2000;18:168-171
  48. in anti-HCV positive blood donors. *J Hepatol* 1994;20:676-678
  49. Romero-Gomez M, Grande L, Nogales MC, et al. Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. *Dig Liver Dis* 2001;33:698-702
  50. Zhang T, Li Y, Lai JP, et al. Alcohol potentiates hepatitis C virus replicon expression. *Hepatology* 2003;38:57-65
  51. Sherman KE, Rouster SD, Mendenhall C, et al. Hepatitis C RNA quasispecies complexity in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1999;30:265-270
  52. Takahashi K, Takahashi T, Takahashi S, et al. Difference in quasispecies of the hypervariable region 1 of hepatitis C virus between alcoholic and non alcoholic patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:416-423
  53. Harris HE, Ramsay ME, Andrews N, Eldridge KP. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study. *BMJ* 2002;324:450-453
  54. Donato F, Tagger A, Chiesa R, et al. Hepatitis B and C virus infection, alcohol drinking and hepatocellular carcinoma: a case control study in Italy. *Brescia HCC study*. *Hepatology* 1997;26:579-584
  55. Okazaki M, Yoshihara H, Suzuki K, et al. Efficacy of interferon therapy inpatients with chronic hepatitis C. Comparison between drinkers and non drinkers. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:1039-1043
  56. Koizumi K, Enomoto N, Kurosaki M, et al. Diversity of quasispecies in various disease stages of chronic hepatitis C virus infection and its significance in interferon treatment. *Hepatology* 1995;22:30-35