

Самородская И.В.¹, Афанасенкова Т.Е.²

ДИНАМИКА И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РЕГИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМЕРТНОСТИ ОТ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ В ПЕРИОД С 2019 ПО 2021 г.

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, 101990, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, 214019, Смоленск, Россия

Цель: оценка вариабельности и динамики смертности населения от заболеваний печени и желчных путей в регионах России за 2019–2021 гг. **Материал и методы.** Данные Росстата о числе умерших по форме С51 и о среднегодовой численности населения по одногодичным возрастным группам по полу и возрасту. Рассчитаны стандартизованные коэффициенты смертности (КСК) по 12 причинам смерти, относящимся к заболеваниям печени и желчевыводящим путям и учитываемым в Краткой номенклатуре причин смерти Росстата (КНПСР) по 82 регионам РФ. **Результаты.** Средние значения КСК от всех заболеваний печени и желчевыводящих путей в 2020 ($42,4 \pm 11,9$ на 100 тыс. населения) и 2021 г. ($42,8 \pm 13,2$) были выше, чем в 2019 г. ($39,4 \pm 11,4$), в 38 регионах отмечалось ежегодное увеличение, в 7 — снижение и в 37 наблюдалась разнонаправленная динамика. Вклад заболеваний печени в смертность от всех причин составил $3,95 \pm 0,91\%$ в 2019 г., $3,65 \pm 0,85\%$ в 2020 г. и $3,26 \pm 0,92\%$ в 2021 г. Наибольшие значения КСК зарегистрированы от фиброза и цирроза печени, а наименьшие КСК — от острых гепатитов. По данным 2021 г., между регионами отмечена значительная вариабельность КСК: максимальный КСК от рака печени отличался от минимального более чем в 14 раз; от фиброза и цирроза печени — в 25 раз. Высказаны гипотезы, объясняющие причины выявленных различий. **Выводы.** Значительная вариабельность региональных КСК не позволяет говорить об устойчивой тенденции к снижению смертности от указанных причин.

Ключевые слова: смертность; рак; гепатит; цирроз печени; холецистит.

Для цитирования: Самородская И.В., Афанасенкова Т.Е. Динамика и вариабельность региональных показателей смертности от заболеваний печени и желчных путей в период с 2019 по 2021 г. *Клиническая медицина*. 2023;101(9–10):489–495.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-489-495>

Для корреспонденции: Самородская Ирина Владимировна — e-mail: samor2000@yandex.ru

Samorodskaya I.V.¹, Afanasenkova T.E.²

DYNAMICS AND VARIABILITY OF REGIONAL MORTALITY RATES FROM LIVER AND BILIARY TRACT DISEASES IN THE PERIOD FROM 2019 TO 2021

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, 101990, Moscow, Russia

²Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 214019, Smolensk, Russia

Objective: to assess the variability and dynamics of mortality from liver and bile duct diseases in the regions of Russia for the period of 2019–2021. **Materials and methods.** Rosstat data on the number of deaths according to form C51 and on the average annual population by one-year age groups by gender and age were used. Standardized mortality rates (SMRs) were calculated for 12 causes of death related to liver and bile duct diseases and included in the Brief Nomenclature of Causes of Death of Rosstat (BNCD) for 82 regions of the Russian Federation. **Results.** The mean SMRs from all liver and bile duct diseases in 2020 (42.4 ± 11.9 per 100,000 population) and 2021 (42.8 ± 13.2) were higher than in 2019 (39.4 ± 11.4), with annual increases observed in 38 regions, decreases in 7, and mixed trends in 37. The contribution of liver diseases to all-cause mortality was $3.95 \pm 0.91\%$ in 2019, $3.65 \pm 0.85\%$ in 2020, and $3.26 \pm 0.92\%$ in 2021. The highest SMRs were registered for liver fibrosis and cirrhosis, while the lowest SMRs were for acute hepatitis. Considerable variability in SMRs was observed between regions in 2021: the maximum SMR for liver cancer was more than 14 times higher than the minimum, while for liver fibrosis and cirrhosis it was 25 times higher. Hypotheses explaining the reasons for these differences are discussed. **Conclusions.** Significant regional variability in SMRs does not allow for a stable trend towards reducing mortality from these causes to be identified.

Key words: mortality; cancer; hepatitis; cirrhosis; cholecystitis.

For citation: Samorodskaya I.V., Afanasenkova T.E. Dynamics and variability of regional mortality rates from liver and biliary tract diseases in the period from 2019 to 2021. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(9–10):489–495.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2023-101-9-10-489-495>

For correspondence: Irina V. Samorodskaya — e-mail: samor2000@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 02.04.2023

Заболевания печени являются глобальной проблемой здравоохранения. На их долю приходится около 2 млн смертей в год во всем мире, 1 млн из-за осложнений цирроза печени и 1 млн из-за вирусного гепатита и ге-

патоцеллюлярной карциномы. Цирроз печени (ЦП) занимает 11-е место среди наиболее распространенных причин смерти в мире, а рак печени — 16-е место среди основных причин смерти [1]. Как причина смерти от он-

кологических заболеваний рак печени входит в тройку основных в 46 странах и в пятерку — в 90.

Прогнозируется, что в 2040 г. от рака печени в мире могут умереть 1,3 млн человек, что на 56,4% больше, чем в 2020 [2]. Однако в странах мира регистрируется значительная вариабельность как динамики, так и структуры смертности от заболеваний печени [3–5]. По данным проекта HERAHEALTH, который объединяет данные 35 стран европейского региона, во Франции, Германии, Италии, Испании и других странах Южной и Западной Европы определяется тенденция к снижению смертности от заболеваний печени, в то время как в таких странах, как Болгария, Румыния, страны Прибалтики, отмечается рост смертности; в третьей группе стран (Нидерланды, Польша, Скандинавские страны и др.) уровень смертности остается стабильным. В странах Восточной и Южной Европы последние десятилетия характеризовались ростом смертности от вирусного гепатита, в то время как в странах Северной Европы от цирроза и рака печени на фоне злоупотребления алкоголем [6, 7]. Так, например, в Швеции наиболее частой причиной смерти, связанной с заболеваниями печени, была алкоголь-ассоциированная патология [8]. По данным F. Ye с соавт., в ряде стран нет тенденции к снижению смертности от цирроза печени, злоупотребления алкоголем и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), при этом в большинстве стран мира благодаря применению противовирусных препаратов и вакцинации отмечается снижение смертности от хронического вирусного гепатита В [4, 9]. Публикаций о показателях смертности населения от заболеваний желчевыводящих путей (холецистит и желчнокаменная болезнь (ЖКБ)) найти не удалось; научные исследования в этой области посвящены этиологии, диагностике, лечению и хирургической летальности [12, 13].

Заболевания печени и желчевыводящих путей часто взаимосвязаны и имеют многофакторную природу. Так, к возникновению холангиокарциномы предрасполагает развитие хронического воспаления желчевыводящих путей. Известна связь первичного склерозирующего холангита, хронических паразитарных, бактериальных инфекций с вовлечением желчевыводящих путей, аденомы желчных протоков, билиарного папилломатоза, гепатолитиаза с раком желчевыводящих путей. Важными факторами риска рака печени являются хронические вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем и неалкогольная жировая болезнь печени [10]. В таких ситуациях, когда одно заболевание является следствием или фактором риска другого, правила определения первоначальной (основной) причины смерти при заполнении медицинских свидетельств о смерти четко не определены [11]. И это может оказывать влияние на показатели смертности от отдельных заболеваний печени.

Исходя из вышесказанного, определена **цель исследования**: оценка вариабельности и динамики смертности населения от заболеваний печени и желчных путей в регионах России за 2019–2021 гг.

Материал и методы

Использованы предоставленные по запросу ФГБУ «НМИЦ ТПМ» данные Росстата на основании Краткой номенклатуры причин смерти Росстата (КНПСР) о числе умерших по форме С51 «Смерти по полу и однолетним возрастным группам» и о среднегодовой численности населения по одногодичным возрастным группам по полу и возрасту по 82 регионам РФ (отдельно не анализировали автономные округа, входящие в состав субъекта федерации). В КНПСР заболевания печени и желчных путей представлены двенадцатью учетными строками, каждая из которых содержит либо один, либо несколько 4-значных кодов МКБ-10 (табл. 1).

Стандартизованные коэффициенты смертности (СКС) рассчитаны по Европейскому стандарту прямым методом стандартизации на 100 тыс. населения. В соответствии с рекомендациями Росстата использован старый Европейский стандарт [14]. Расчеты выполняли с использованием разработанной в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России программы для ЭВМ «Расчет и анализ показателей смертности и потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности в субъектах РФ» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ от 30.09.2016 № 201666114). После оценки распределения признака СКС на нормальность и выявления ненормального распределения сравнение среднерегionalных (среднеарифметическое значение СКС для 82 регионов $\pm$ стандартное отклонение) величин СКС за 3 года выполнено с помощью критерия Краскелла–Уоллеса. Анализ корреляционной связи между региональными СКС от болезней органов пищеварения и злокачественными новообразованиями (ЗНО) желудочно-кишечного тракта проведен с помощью критерия Пирсона. Расчеты проводились с помощью программы SPSS (версия 26.0). Нулевую гипотезу о равенстве средних отвергали при $p < 0,01$.

Результаты

СКС в 2019 г. от всех перечисленных в табл. 1 заболеваний составил $39,36 \pm 11,39$ на 100 тыс. населения, в 2020 г. — $42,4 \pm 11,94$ и в 2021 г. — $42,84 \pm 13,2$ на 100 тыс. населения (минимум в 2021 г. 6,24 в Республике Ингушетия, а максимум — 84,1 в этом же году в Сахалинской области). Статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,14$). Несмотря на рост среднерегionalных значений СКС, только в 38 регионах отмечалось ежегодное (2020 г. по сравнению с 2019 г. и 2021 г. по сравнению с 2020 г.) увеличение смертности от заболеваний печени и желчевыводящих путей (Амурская, Белгородская, Владимирская, Воронежская, Иркутская, Камчатская, Кемеровская, Кировская, Костромская, Курганская, Ленинградская, Липецкая, Московская, Нижегородская, Новосибирская, Ростовская, Рязанская, Тверская, Томская, Тульская, Тюменская, Саратовская, Сахалинская, Ульяновская, Челябинская, Ярославская области; Приморский, Ставропольский края; республики Башкортостан, Бурятия, Коми, Крым, Марий Эл, Мордовия, Якутия, Хакасия, Удмуртская Республика, Чукотский автономный округ).

Таблица 1

Среднерегиональные СКС от заболеваний печени и желчевыводящих путей (на 100 тыс. населения) 2019–2021 гг.

Наименование строки КНПСР	Среднерегиональный СКС (на 100 тыс. населения)		
	2019	2020	2021
Фиброз и цирроз печени (кроме алкогольного)	20,29 ± 6,96	22,74 ± 7,21	23,43 ± 8,1
Алкогольная болезнь печени (цирроз, гепатит, фиброз)	6,66 ± 5,26	7,27 ± 5,65	6,92 ± 5,45
ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков	5,80 ± 2,69	5,85 ± 2,79	6,06 ± 2,84
Хронические вирусные гепатиты В	0,24 ± 0,97	0,28 ± 1,26	0,18 ± 0,56
Хронический вирусный гепатит С	0,93 ± 1,09	0,92 ± 1,13	0,81 ± 0,9
Острый вирусный гепатит С	0,00 ± 0,01	0,03 ± 0,18	0,01 ± 0,03
Острый гепатит А	0,01 ± 0,05	0,00 ± 0,02	0,00 ± 0,03
Острый гепатит В	0,00 ± 0,02	0,01 ± 0,03	0,01 ± 0,02
Прочие вирусные гепатиты	0,08 ± 0,12	0,08 ± 0,1	0,08 ± 0,12
Другие болезни печени (см. примечание)	3,57 ± 3,03	3,38 ± 3,08	3,64 ± 3,76
Желчнокаменная болезнь	1,41 ± 0,79	1,41 ± 0,85	1,27 ± 0,68
Холецистит	0,39 ± 0,23	0,44 ± 0,26	0,43 ± 0,44

Примечание: согласно КНПСР в данную учетную строку включены следующие коды МКБ: K71 (токсическое поражение печени), K72 (печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках), K73 (хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках), K75 (другие воспалительные болезни печени), K76 (другие болезни печени, в том числе неалкогольная жировая болезнь печени).

В 7 регионах отмечалось последовательное снижение СКС от всех заболеваний печени (Архангельская и Смоленская области, республики Алтай, Дагестан, Ингушетия, Северная Осетия–Алания, Чувашия). В остальных 37 регионах отмечалась неустойчивая динамика (снижение/рост в 2020 г. по сравнению с 2019 г. и противоположная направленность в 2021 г. по сравнению с 2020 г.).

Вклад заболеваний печени в смертность от всех причин уменьшился и составил $3,95 \pm 0,91\%$ в 2019 г., $3,65 \pm 0,85\%$ в 2020 г. и $3,26 \pm 0,92\%$ в 2021 г. (минимум 1,2–1,3% в Республике Ингушетия и Чеченской Республике и максимум 6,1–6,3% в Сахалинской и Ленинградской областях). Между СКС от всех причин и СКС от всех заболеваний печени выявлена корреляционная связь средней силы ($0,56$; $p < 0,001$). Только в Сахалинской области отмечались как наиболее высокие СКС от заболеваний печени, так и наиболее высокие доли в структуре смертности от всех причин.

В табл. 1 представлены среднерегиональные СКС от заболеваний печени (на 100 тыс. населения) по учетным строкам КНПСР за 2019–2021 гг.

В структуре смертности все 3 года наибольшие среднерегиональные значения СКС были от фиброза и ЦП, а наименьшие СКС — от острых гепатитов (гепатит А, С и В). По сравнению с 2019 г. в 2020 г. отмечен рост СКС от алкогольной болезни печени (алкогольный цирроз, гепатит, фиброз) с последующей тенденцией к снижению в 2021 г. Среднерегиональные значения СКС от фиброза и ЦП превышали все 3 года СКС от ЗНО, в то же время смертность от ЗНО печени сопоставима со смертностью от ассоциированных с алкоголем поражений печени. Однако в ряде регионов СКС от алкоголь-ассоциированной

патологии был значительно выше, чем от ЗНО печени и желчевыводящих путей (в 2019 г. — в 36 регионах, в 2020 г. — в 44 и в 2021 г. — в 41). Например, в Ивановской области все 3 года СКС от алкоголь-ассоциированной патологии был выше, чем от ЗНО печени и желчевыводящих путей в 6 раз и почти в 2 раза выше, чем от неалкогольного фиброза и ЦП. Однако в целом корреляционных связей между региональными СКС от ЗНО и СКС от фиброза и ЦП (как алкогольного, так и не ассоциированного с алкоголем) не выявлено.

Между регионами отмечается выраженная вариативность СКС по всем перечисленным видам патологии. Если коэффициент вариации между СКС от всех причин не превышал 14% (все 3 года наблюдения), то коэффициент вариации СКС от суммы всех заболеваний печени и желчевыводящих путей составил в 2019 г. 28,9%, в 2020 г. — 28,2% и 2021 г. — 30,8%. Максимальный коэффициент вариации между СКС зарегистрирован в 2021 г. от острого вирусного гепатита А (809%). Максимальный СКС от ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков (Республика Якутия — 17,7 на 100 тыс. населения) отличался от минимального (Чеченская Республика) более чем в 14 раз (2019 г.); коэффициент вариации СКС от ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков составил в 2019 г. 46,5%, в 2020 г. — 47,7% и 2021 г. — 46,9%. Максимальный СКС от фиброза и ЦП отличался от минимального в 25 раз в 2021 г. (максимум Сахалинская область — 62,6; Республика Ингушетия — 2,4 на 100 тыс. населения). Коэффициент вариации СКС от фиброза и ЦП (неалкогольного) в 2019 г. составил 31,2%, в 2020 г. — 31,7% и 2021 г. — 34,6%. В Республике Ингушетия за весь период не зарегистрировано ни одного случая смерти от алкогольной болезни

печени, в то время как в Ивановской области все 3 года регистрировались наиболее высокие СКС от данной патологии (26–27 на 100 тыс. населения), а коэффициент вариации СКС от алкоголь-ассоциированных болезней печени в 2019 г. составил 79,1%, в 2020 г. — 77,6% и 2021 г. — 78,7%.

Имеются значительные различия СКС и от вирусных гепатитов. Так, например, ни одного случая смерти от вирусных гепатитов за все 3 года не зарегистрировано в Магаданской области и Республике Калмыкия; за 2 года из трех в Курской, Липецкой, Астраханской областях, Чукотском автономном округе. Самые высокие уровни смертности от суммы всех вирусных гепатитов все 3 года регистрировались в Иркутской области, где СКС от вирусных гепатитов (8,1, 8,2 и 7,0 на 100 тыс. населения) был сопоставим СКС от ЗНО печени (6,6, 7,2 и 7,3 на 100 тыс. населения) и СКС от алкоголь-ассоциированной патологии печени (7,1, 8,9 и 9,0 на 100 тыс. населения). Другими регионами с высокими значениями СКС от вирусных гепатитов были Республики Тыва и Якутия. Однако СКС в регионах имели значительные различия даже от разных видов хронических вирусных гепатитов. Так, в 2019 г. СКС от хронического вирусного гепатита С превышал СКС от хронического вирусного гепатита В более чем в 40 раз в 3 регионах: Красноярском и Приморском краях и Челябинской области. Следует отметить, что СКС от острых вирусных гепатитов во всех регионах менее 1 на 100 тыс. населения (исключение Чукотский автономный округ — 1,6 на 100 тыс. в 2020 г.). Коэффициент вариации СКС от суммы всех вирусных гепатитов составил 143% в 2019 г., 153% в 2020 г. и 110% в 2021 г.

Аналогичным образом различались показатели смертности от ЖКБ и холецистита. Коэффициент вариации СКС от холецистита и ЖКБ все 3 года был

выше 50% (максимальный — 80% от холецистита в 2021 г.). Единственный регион, в котором все 3 года не зарегистрировано смертей от данной патологии — Республика Ингушетия; в Чукотском автономном округе не зарегистрировано смертей в 2019 и 2021 гг. Наиболее высокие СКС от ЖКБ регистрировались в Сахалинской области (4,5 и 5,4 на 100 тыс. населения) и Республике Тыва (4,3 и 3,8), а от холецистита — в 2019 г. в Республике Бурятия — 1,0 на 100 тыс. населения, в 2020 г. в Республике Коми — 1,5 на 100 тыс. населения и в 2021 г. — в Магаданской области — 1,7 на 100 тыс. населения.

В группе «другие болезни печени» коэффициент вариации в 2019 г. составил 80,7%, в 2020 г. — 91,3% и 2021 г. — 103,4%. В 2019 г. минимальные значения СКС (менее 1 на 100 тыс. населения) зарегистрированы в 3 регионах, в 2021 г. таких регионов стало 8 (только в Москве все 3 года СКС < 1 на 100 тыс. населения), ни в одном регионе не было нулевых значений. Максимальные значения СКС все 3 года регистрировались в Республике Марий Эл (19,2, 22,3 и 26,2 на 100 тыс. населения).

В табл. 2 представлена структура смертности от 5 групп заболеваний печени и желчных протоков. Наибольший процентный вклад в смертность от заболеваний печени вносят фиброзы и ЦП — в среднем 70%, но между регионами отмечается значительная вариабельность процентного вклада каждой из групп причин в СКС от всех заболеваний печени. Так, максимальный вклад ЗНО в смертность от всех заболеваний печени отличался от минимума в 2021 г. в 7 раз, от фиброза и ЦП в 4 раза (2019 г.), а от других болезней печени в 36 раз (2019 г.).

Выявлена корреляционная связь средней силы между СКС (на 100 тыс. населения) и процентным вкладом этой группы причин в СКС от всех заболеваний печени: от фи-

Таблица 2

Среднерегиональный вклад 5 групп в смертность от заболеваний печени и желчных протоков (2019–2021 г.)

Среднерегиональный вклад (%; M ± σ) от всех заболеваний печени			Минимум (%)	Максимум (%)
ЗНО	2019	15,06 ± 5,80	6,50 Рязанская обл.	36,51 Республика Якутия
	2020	14,18 ± 5,73	5,37 Костромская обл.	32,50 Республика Калмыкия
	2021	15,02 ± 7,21	5,63 Рязанская обл.	42,28 Чукотский АО
Фиброзы и ЦП	2019	67,90 ± 11,23	19,42 Чеченская Республика	84,23 Ивановская обл.
	2020	70,29 ± 11,06		87,64 Ивановская обл.
	2021	70,16 ± 10,90		87,06 Рязанская обл.
Вирусные гепатиты	2019	3,38 ± 4,19	0 — 8 регионов	22,11 Иркутская обл.
	2020	3,46 ± 4,61	0 — 7 регионов	22,41 Республика Ингушетия
	2021	2,91 ± 3,28	0 — 4 региона	15,88 Иркутская обл.
ЖКБ и холецистит	2019	4,54 ± 2,02	Республика Ингушетия и Чукотский АО	11,98 Камчатская обл.
	2020	4,34 ± 1,95		12,98 Республика Алтай
	2021	4,01 ± 1,64		8,33 Республика Тыва
Другие болезни печени	2019	9,13 ± 7,56	1,59 Мурманская обл.	57,33 Чеченская Республика
	2020	7,73 ± 5,28	1,92 Тамбовская обл.	33,50 Республика Марий Эл
	2021	7,90 ± 5,67	1,83 Самарская обл.	33,42 Республика Марий Эл

броза и цирроза печени средней силы (0,56; $p < 0,0001$), от ЗНО печени (0,65; $p < 0,0001$).

Сильная корреляционная связь выявлена между вкладом ЖКБ и холецистита и СКС (0,8; $p < 0,0001$), вирусными гепатитами (вклад и СКС 0,8; $p < 0,0001$) и другими болезнями печени (вклад и СКС — 0,8; $p < 0,0001$)

Обсуждение

Такие заболевания, как хронический алкогольный гепатит, хронический гепатит вирусной этиологии, цирроз печени, аутоиммунная патология печени, холецистит и ЖКБ, являются распространенными в клинической практике врачей в Российской Федерации. Скудная клиническая симптоматика и практически полное отсутствие жалоб на ранних стадиях заболевания усложняют диагностику многих хронических заболеваний печени [14–16]. На более поздних стадиях декомпенсации заболевание характеризуется многообразием клинической картины и развитием осложнений. К наиболее частым осложнениям относятся печеночная энцефалопатия (гепатаргия), спонтанный бактериальный перитонит, кровотечения из расширенных вен пищевода и желудка, печеночная энцефалопатия, мочевые инфекции, гепаторенальный синдром, пневмонии. Каждое из осложнений может привести к смерти пациента. Такие осложнения подлежат регистрации в качестве непосредственной причины смерти, но не учитываются в статистике причин смертности.

Учет статистики смертности в мире, в том числе в России, основан на первоначальной причине смерти (ППС), то есть причине, которая вызвала последовательную цепь событий, приведших к смерти. Однако специалисты по разному трактуют выбор ППС, особенно на фоне мультиморбидной патологии и/или мультифакторного заболевания [11, 17, 18]. Так, например, исследования свидетельствуют, что первичный рак печени развивается на фоне воздействия целого ряда факторов (генетическая предрасположенность, воздействие химических веществ, облучения, некачественные продукты питания, гепатотоксичные лекарства, например воздействие афлатоксина, используемого в сельском хозяйстве; длительно сохраняющееся воспаление в органе, цирроз, вызванный гепатитом В, С или алкоголем, гемохроматоз, эндокринные заболевания, паразитарное или вирусное поражение) [20–22]. Распространенность НАЖБП у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В составляет примерно 32,8%, а сочетание этих заболеваний ускоряет прогрессирование фиброза печени и является важным фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы и других тяжелых осложнений [23]. Таким образом, авторы относят рак печени и ЦП к осложнениям фиброза и гепатита. Логично предположить, что у ряда пациентов российских регионов имелось мультифакторное поражение печени, и последовательности поражения печени, приводившие к летальному исходу, были разные. Например, первично могло развиваться алкогольное поражение печени, которое затем перешло в цирроз печени и уже в последующем — в рак печени. Могла быть и та-

кая последовательность: пациент заболел вирусным гепатитом С, на фоне которого развился рак печени сразу или через этап формирования цирроза печени. В каком-то проценте случаев НАЖБП развивалась в сочетании с фиброзом печени. Следовательно, в случае смерти пациента с таким мультифакторным (может быть, даже коморбидным) поражением печени врачи из разных регионов могли по-разному устанавливать ППС, особенно учитывая тот факт, что понятие ППС по концепции МКБ не всегда совпадает с понятием основного клинического диагноза как причины смерти [18]. Нельзя исключить, что в некоторых регионах в случае смерти пациента на фоне цирроза печени в части случаев в медицинском свидетельстве о смерти в качестве ППС указывают цирроз, а в других — хронический гепатит (как более ранее по отношению к циррозу заболевание, а ЦП указывали как промежуточную причину смерти). И это могло влиять на вариабельность СКС от разных заболеваний печени. Например, СКС от «фиброза и цирроза печени, кроме алкогольного» (наименование причины в соответствии с КНПСР) в Сахалинской области в 2019–2021 гг. превышал аналогичный показатель в Иркутской области в 3–4 раза и наоборот — в СКС от хронического вирусного гепатита С в Иркутской области превышает аналогичный показатель в Сахалинской области в 4 раза в 2020 г. и в 15 раз в 2021 г. В настоящее время указание этиологии зависит от экспертного мнения специалистов, а статистика смертности не позволяет выявлять и оценивать мультифакторные или комбинированные случаи поражения печени. Поэтому для корректного сопоставления показателей смертности от отдельных заболеваний и уточнения вклада наиболее вероятных значимых факторов (алкоголь, вирусный гепатит) необходим анализ первичной медицинской документации в разных регионах, но с соблюдением единого протокола исследования.

Выявленные в нашем исследовании значительно более высокие показатели смертности от неалкогольного фиброза/ЦП по сравнению с алкогольным фиброзом/ЦП в определенной мере обусловлены гиподиагностикой последнего, в том числе по этическим мотивам. Именно на такие проблемы с регистрацией причины алкоголь-ассоциированного цирроза печени указывают исследователи из США [24] и Великобритании («приходится преодолевать сопротивление указанию в МСС цирроза печени, связанного с алкоголем, и врачи не могли утверждать, что люди умирали от причины, связанной с алкоголем») [25, 26]. Возможно, выявленная в нашем исследовании значительно большая величина коэффициента вариации среднерегionalного СКС от алкоголь-ассоциированного поражения печени по сравнению с коэффициентом вариации среднерегionalного СКС от рака печени обусловлена проблемами регистрации алкоголь-ассоциированной патологии печени в качестве ППС.

Однако самые высокие коэффициенты вариации СКС отмечаются при регистрации в качестве ППС вирусных гепатитов и группы причин, входящих в учетную строку КНПСР «другие болезни печени». Вероятно, это обусловлено меньшей склонностью врачей считать

эти заболевания ППС и, возможно, отсутствием четких критериев того, в каких случаях, при какой клинической и патолого-анатомической картине вирусный гепатит или НАЖБП можно считать ППС. Обсуждая данную проблему, уместно привести результаты исследования Р. Golabi и соавт. [19] Авторы не описывают критерии ППС, но отмечают, что ППС не всегда совпадает с имеющимся хроническим заболеванием печени. Так, среди пациентов с НАЖБП в случае их смерти это заболевание в качестве ППС зарегистрировано у 45,8% умерших; у 53,0% умерших, имевших хронический гепатит С; 57,8% — при хроническом гепатите В и 81,8% — при алкогольной болезни печени. ППС среди пациентов с хроническими заболеваниями печени не всегда были именно заболевания печени. Кардиальная патология в качестве ППС была зарегистрирована при НАЖБП в 10,3% случаях, при хроническом гепатите С — в 9,1%, хроническом гепатите В — в 4,6%, алкогольной болезни печени — в 4,2%. Рак печени в качестве ППС был зарегистрирован у 7,0% умерших и имевших НАЖБП, у 11,9% с диагностированным при жизни хроническом гепатите С, 14,9% — хроническом гепатите В, при алкогольной болезни печени — 2,1%. Хотя рак печени был основной (ППС) причиной смерти, были зарегистрированы и другие виды рака в качестве ППС (рак легкого, толстой кишки и поджелудочной железы).

Более высокие показатели смертности от заболеваний печени в одних регионах по сравнению с другими, на наш взгляд, не доказывают связь с более высокой заболеваемостью или плохой организацией медицинской помощи в указанных регионах. Косвенно на это может указывать то, что между СКС от всех причин и СКС от заболеваний печени выявлена не линейная корреляционная связь, а связь средней силы за счет того, что часть вариативности показателей смертности связана с особенностями определения ППС. Однако смертность от неонкологических заболеваний желчевыводящих протоков (холецистит, ЖКБ) в большей степени связана с организацией и качеством медицинской (преимущественно хирургической) помощи и требует внимания со стороны главных региональных специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, департаментов здравоохранения) [26]. Так, например, в Республике Алтай в 2020 г. СКС от холецистита и ЖКБ была равна СКС от рака печени и желчевыводящих путей (4,5 и 4,8 на 100 тыс. населения). Конечно, в определенной степени на показатели смертности оказала влияние пандемия COVID-19 [27]. По данным D. Kim и соавт., в США во время пандемии COVID-19 отмечался быстрый рост смертности от алкоголь-ассоциированных причин и НАЖБП и увеличение смертности, связанной с COVID-19, среди пациентов с вирусным гепатитом. Однако для проведения такого анализа у нас не было соответствующих данных.

Заключение

В исследовании выявлена значительная вариативность региональных СКС от заболеваний печени и желчевыводящих путей с тенденцией к росту среднерегionalного значения СКС от суммы всех заболеваний

печени и желчевыводящих путей. В 38 регионах отмечался рост, в 7 — снижение, а в остальных 37 — вариативность суммарных значений СКС, но от отдельных учетных единиц заболеваний печени и желчевыводящих путей наблюдались ежегодные колебания СКС во всех регионах. Таким образом, трехлетний период наблюдения не является достаточным для выявления трендов в смертности населения от рассматриваемой патологии.

Наибольший процентный вклад в смертность от заболеваний печени вносят фиброзы и ЦП (суммарно алкогольные и неалкогольные) — в среднем 70% (минимум — 17%, максимум — 87%) со значительным преобладанием неалкогольных фиброзов/ЦП. В половине регионов СКС от алкоголь-ассоциированной патологии печени выше, чем СКС от злокачественных новообразований печени и желчевыводящих путей. Коэффициент вариативности региональных СКС от алкоголь-ассоциированных поражений печени превышает почти в 2 раза коэффициент вариативности от рака печени при сопоставимых среднерегionalных СКС от этих двух причин. Наибольшие коэффициенты вариативности региональных СКС наблюдаются при вирусных гепатитах и в группе «другие болезни печени».

Множество различных факторов и причин ведут к развитию заболеваний печени и смертности от этих заболеваний. Особенностью регистрации причин смерти при многофакторном поражении печени является экспертный характер определения первоначальной причины смерти при заполнении медицинского свидетельства о смерти, отсутствие четких разграничений между понятиями первоначальной и основной причины смерти. С целью оптимизации подходов к снижению смертности от заболеваний печени и желчевыводящих путей необходимы межрегиональные исследования, основанные на едином протоколе регистрации множественных причин смерти с описанием критериев каждого из указанных состояний.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Asrani S.K., Devvarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019;70(1):151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
2. Rungay H., Arnold M., Ferlay J., Lesi O. et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J. Hepatol.* 2022;77(6):1598–1606. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021
3. Asrani S.K., Devvarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019;70(1):151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
4. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., Corbould E. et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J. Hepatol.* 2018;69(3):718–35. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.011
5. Sheu M.J., Liang F.W., Lin C.Y., Lu T.H. Changes in liver-related mortality by etiology and sequelae: underlying versus multiple causes of death. *Popul. Health Metr.* 2021;19(1):22. DOI: 10.1186/s12963-021-00249-0
6. Asrani S.K., Devvarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* 2019;70(1):151–171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014

7. Sepanlou S.G., Safiri S., Bisignano C., Ikuta K.S. et al. 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):245–66. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
8. Nasr P., Ndegwa N., von Seth E., Ludvigsson J.F., Incidence, prevalence and mortality of chronic liver diseases in Sweden between 2005 and 2019. *Journal of Hepatology.* 2022;1:S82–S82. DOI: 10.1016/S0168-8278(22)00558-X
9. Ye F., Zhai M., Long J., Gong Y. et al. The burden of liver cirrhosis in mortality: Results from the global burden of disease study. *Frontiers in Public Health.* 2022;10:909455. DOI: 10.3389/fpubh.2022.909455
10. Sarin S.K., Kumar M., Eslam M., George J. et al. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020;5(2):167–228. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30342-5
11. Самородская И.В. Кодирование причин смерти как фактор, влияющий на показатели смертности населения от отдельных причин. *Врач.* 2021;32(5):21–27. [Samorodskaya I.V. Cause-of-death coding as a factor influencing mortality rates from individual causes. *Vrach.* 2021;32(5):21–27. (In Russian)]. DOI: 10.29296/25877305-2021-05-04
12. Gallaher J.R., Charles A. Acute Cholecystitis: A Review. *JAMA.* 2022;327(10):965–975. DOI: 10.1001/jama.2022.2350
13. Li S., Guizzetti L., Ma C., Shaheen A.A., Dixon E., Ball C., Wani S., Forbes N. Epidemiology and Outcomes of Symptomatic Cholelithiasis and Cholecystitis in the USA: Trends and Urban-Rural Variations. *J. Gastrointest. Surg.* 2023 May;27(5):932–944. DOI: 10.1007/s11605-023-05604-0
14. Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T., Asaoka Y., Ueno Y., Ogawa K., Kawaguchi T., Kurosaki M., Sakaida I., Shimizu M., Taniai M., Terai S., Nishikawa H., Hiasa Y., Hidaka H., Miwa H., Chayama K., Enomoto N., Shimosegawa T., Takehara T., Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J. Gastroenterol.* 2021;56(7):593–619. DOI: 10.1007/s00535-021-01788-x
15. Singal A.K., Bataller R., Ahn J., Kamath P.S., Shah V.H. ACG clinical guideline: alcoholic liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2018;113(2):175–194. DOI: 10.1038/ajg.2017.469
16. Coppola N., Onorato L., Sagnelli C., Sagnelli E. et al. Association between anti-HBc positivity and hepatocellular carcinoma in HBsAg-negative subjects with chronic liver disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(30):e4311. DOI: 10.1097/MD.00000000000004311
17. Драпкина О.М., Самородская И.В., Какорина Е.П. Вариабельность региональных показателей смертности. *Профилактическая медицина.* 2019;22(6):28–33. [Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Kakorina E.P. Variability in regional mortality rates. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2019;22(6):2833. (In Russian)] DOI: 10.17116/profmed20192206228
18. Quantifying cause-related mortality by weighting multiple causes of death. *Bull. World Health Organ.* 2016;94(12):870–879.
19. Golabi P., Paik J.M., Eberly K., de Avila L. et al. Causes of death in patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), alcoholic liver disease and chronic viral Hepatitis B and C. *Ann. Hepatol.* 2022;27(1):100556. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100556
20. Paik J.M., Golabi P., Younossi Y., Mishra A., Younossi Z.M. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: The growing impact of NAFLD. *Hepatology.* 2020;72(5):1605–1616. DOI: 10.1002/hep.31173
21. Marques P., Francisco V., Martínez-Arenas L., Carvalho-Gomes Â., Domingo E., Piqueras L., Berenguer M., Sanz M.J. Overview of cellular and soluble mediators in systemic inflammation associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2313. DOI: 10.3390/ijms24032313
22. Hua Z., Liu R., Chen Y., Liu G., Li C., Song Y., Cao Z., Li W., Li W., Lu C., Liu Y. Contamination of aflatoxins induces severe hepatotoxicity through multiple mechanisms. *Front Pharmacol.* 2021;11:605823. DOI: 10.3389/fphar.2020.605823
23. Wang J., Huang R., Liu J., Lai R., Liu Y., Zhu C., Qiu Y., He Z., Yin S., Chen Y., Yan X., Ding W., Zheng Q., Li J., Wu C. A novel non-invasive model for the prediction of advanced liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with NAFLD. *J. Viral Hepat.* 2023;30(4):287–296. DOI: 10.1111/jvh.13808
24. Tapper E.B., Parikh N.D. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999–2016: observational study. *BMJ.* 2018;362:k2817. DOI: 10.1136/bmj.k2817
25. McCall B. Shock as death certificates cite obesity in < 10% of relevant cases. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/936778>
26. Allison M.E.D., Verne J., Bernal W., Clayton M., Cox S., Dhanda A., Dillon J.F., Ferguson J., Foster G., Gilmore I., Hebditch V., Jones R., Masson S., Oates B., Richardson P., Sinclair J., Wendon J., Wood D. Deaths from alcohol-related liver disease in the UK: an escalating tragedy. *Lancet.* 2023;401(10375):418–420. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02583-1
27. Kim D., Alshuwaykh O., Dennis B.B., Cholankeril G. et al. Trends in etiology-based mortality from chronic liver disease before and during COVID-19 pandemic in the United States. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022;20(10):2307–2316.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.05.045

Поступила 02.04.2023

Информация об авторах/Information about the authors

Самородская Ирина Владимировна (Samorodskaya Irina V.) — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ФГБУ «НМИЦ ТПМ», <https://orcid.org/0000-0001-9320-1503>
Афанасенкова Татьяна Евгеньевна (Afanasenkovna Tatiana E.) — канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-6796-5953>