Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы

А.А. Геттуева, Г.И. Сторожаков, С.В. Лепков, О.А. Эттингер, С.Д. Косюра

Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

В последнее десятилетие в развитых странах непрерывно увеличивается число пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. В значительной степени это можно связать с ростом числа больных циррозом печени и хроническим вирусным гепатитом в 1970–1990-х годах. С целью оценки влияния вирусов гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы был проведен анализ результатов обследования 130 пациентов. На фоне вирусного гепатита В и С наблюдается быстрая генерализация опухолевого роста, что определяет более ранний рецидив опухоли после радикального лечения, крайне неблагоприятный прогноз и высокую летальность.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, гепатоцеллюлярная карцинома.

Мировая статистика свидетельствует о том, что по частоте выявления среди онкологических заболеваний **гепатоцеллюлярная карцинома** (ГЦК) занимает 5-е место у мужчин и 8-е место у женщин. Среди причин летальности ГЦК занимает 3-е место в структуре онкологических заболеваний.

Ежегодно в мире регистрируется более 600000 случаев рака печени. Распространенность опухоли зависит от эпидемиологической обстановки в регионах. Наибольшая частота ГЦК отмечена в странах Юго-Восточной Азии и Южной Африке – более 400000 случаев. В Европейском союзе эта цифра составляет 54000 случаев, а в США – 21000 случаев. В России ежегодно регистрируется порядка 6000 пациентов с диагнозом ГЦК. За период с 1980 по 1998 г. частота встречаемости ГЦК в европейских странах увеличилась в 2 раза. Увеличение числа случаев ГЦК, по мнению ведущих эпидемиологов, имеет прямую корреляцию с ростом распространенности **вирусного гепатита С** (ВГС).

Частота встречаемости ГЦК зависит от географической зоны и варьирует в широких пределах. Так, в регионах Северо-Западной Европы и Северной Америки она составляет 2 случая на 100000 населения в год, а в регионах Юго-Восточной Азии и Южной Африки – 120 случаев на 100000 населения. В странах Европы на ГЦК приходится 8,29 случая на 100000 населения. В России по частоте встречаемости ГЦК занимает 16-е место: 6,63 случая на 100000 человек. Частота возникновения ГЦК у мужчин в 4 раза выше, чем у женщин. Пик заболеваемости ГЦК приходится на возрастную группу 50–60 лет и колеблется в широких пределах, что связано с эпидемиологическими особенностями регионов. Ежегодно в мире от ГЦК погибает от 500000 до 1000000 человек. Медиана продолжительности жизни от момента установления диагноза до гибели пациента составляет 6 мес.

Около 80% всех случаев ГЦК ассоциировано с **циррозом печени** (ЦП) – постгепа-

Контактная информация: Эттингер Ольга Александровна, olga-oett@mail.ru

титным или алкогольным. Более 75% случаев ГЦК в мире обусловлено **вирусным гепатитом В** (ВГВ) и ВГС. К другим факторам риска развития ГЦК относятся афлатоксин, гемохроматоз, неалкогольный стеатогепатит.

Вирусный гепатит В является глобальной проблемой, что обусловлено повсеместным распространением заболевания среди различных групп населения, многообразием клинических форм и исходов. В настоящее время в мире насчитывается 350–400 млн. случаев ВГВ. Одна треть больных ВГВ умирает от причин, напрямую связанных с заболеванием, таких как ЦП и ГЦК. Около 45% населения Земли живет в высокоэндемичных по хроническому ВГВ районах (Азия, Южная Африка). Риск развития ГЦК у носителей **вируса гепатита В** (HBV) в 100 раз выше, чем в общей популяции. Среди инфицированных HBV 0,4–0,6% пациентов ежегодно заболевают ГЦК. Примерно 20–50% случаев HBV-ассоциированной ГЦК не связано с развитием предшествующего ЦП в отличие от большинства случаев ГЦК, ассоциированных с **вирусом гепатита С** (HCV).

Механизмы гепатоканцерогенеза при ВГВ в настоящее время активно изучаются. Известно, что естественный репликативный цикл ВГВ проходит через интеграцию вирусного генома в хромосомную ДНК хозяина, вызывая точечные мутации, транслокации и делеции в различных участках вхождения вирусной ДНК. Однако молекулярный механизм злокачественной трансформации при ВГВ остается неясным. HBV-ДНК обнаружена и в ткани ГЦК хронических носителей ВГВ.

Отмечается, что **поверхностный антиген вируса гепатита В** (HBsAg) оказывает ингибирующее действие на функцию антионкогена p53, который, в свою очередь, участвует в супрессии клеточного деления. Трансформирующий фактор роста α усиленно экспрессируется у 80% больных ГЦК. Однако он локализуется в тех же гепатоцитах, что и HBsAg, и отсутствует в опухолевых клетках. Возможно, он играет роль кофактора. У носителей HBsAg, инфицированных **вирусом гепатита D** (HDV), ГЦК встречается реже. Это может быть связано с подавляющим действием на HDV.

Новейшие исследования в области механизма гепатоканцерогенеза HBV свидетельствуют о том, что прекор-мутации (precore G1896A) и мутации в генах ядерного белка (BCP A1762T/G1764A) связаны с повышенным риском развития ГЦК в небольшой когорте пациентов. Мутации в генах ядерного белка (BCP A1762T/G1764A) ассоциированы с уменьшением Т-клеточного ответа и изменениями последовательности в гене HBx гепатита. Гипотетически, мутации в BCP-регионе могут изменять онкогенетический потенциал HBx-протеина и, таким образом, индуцировать активацию апоптоза p53 и повреждать репарацию ДНК. Гепатоцеллюлярная карцинома возникает у пациентов с высокой вирусной нагрузкой (100000 копий/мл и более) в 10 раз чаще, а у больных с низкой вирусной нагрузкой примерно в 4 раза чаще, чем у лиц контрольной группы, т.е. не инфицированных HBV.

Вирусный гепатит В имеет повсеместное распространение и является одним из основных факторов риска развития ГЦК. HCV заражено около 180 млн. человек (около 3% населения планеты). Считается, что каждый год инфицируется от 3 до 4 млн. человек, 70% из которых становятся хроническими носителями HCV-инфекции и подвержены риску возникновения ЦП и/или рака печени. В структуре причин заболеваемости ГЦК печени на долю HCV-инфекции приходится от 30 до 70%. Так, в США, Китае, Южной Африке антитела к HCV выявлены у 30% больных с ГЦК, а в Южной Европе и Японии – у 70–80%. Гепатоцеллюлярной карциномой ежегодно заболевают 2% пациентов, инфицированных HCV. При сочетании хронического ВГС с ЦП малигнизация наступает у 21,5% больных че-

рез 5 лет, у 53,2% – через 10 лет и у 75,2% – через 15 лет.

В настоящее время установлено, что HCV играет несомненную роль в развитии ГЦК. Однако точные патогенетические механизмы развития ГЦК на фоне ВГС до сих пор не выяснены. В геноме ВГС не обнаружено ни одного известного облигатного онкогена. Белок ВГС может вмешиваться в процессы передачи сигнала, регуляции роста и апоптоз. В настоящее время появляется всё больше доказательств того, что кодируемые вирусом белки участвуют в патогенезе ГЦК. Ядерный белок HCV оказывает трансформирующее действие на клетки фибробластов мышей in vitro. Высокая экспрессия ядерного белка приводит к возникновению ГЦК даже в отсутствие некроза и воспалительной реакции в печени. Ядерный белок снижает экспрессию p53, подавляя апоптоз и способствуя, таким образом, клеточному росту.

Наиболее часто ГЦК развивается при 1b-генотипе ВГС. Больные с этим генотипом плохо отвечают на противовирусную терапию интерфероном. Белок NS5A 1b-генотипа может блокировать интерферонзависимую протеинкиназу, которая, в свою очередь, запускает противовирусный ответ и является супрессором опухоли.

Профилактика ГЦК

Наряду с разработкой новых методов лечения ГЦК важное место должны занимать профилактические и терапевтические стратегии, направленные на предупреждение возникновения острого и хронического гепатита, а также развития ЦП. Снижение частоты встречаемости этиологических факторов автоматически приведет к уменьшению заболеваемости ГЦК. Поскольку HBV-инфекция является одним из ведущих этиологических факторов развития ГЦК, внедрение в практику программ вакцинации привело к повсеместному снижению инфицирования HBV. В настоящее время вакцинация проводится в 158 странах, и уже наметилась тенденция к снижению заболеваемости HBV-ассоциированной ГЦК. Так, в США с 1990 по 2006 г. частота встречаемости острого ВГВ снизилась на 78%. В Германии внедрение программ обязательной вакцинации привело к трехкратному уменьшению количества острых случаев ВГВ за последнее десятилетие: в 1997 г. было зарегистрировано 6135 случаев острого ВГВ, а в 2006 г. – 2543 случая. Такая же тенденция наблюдается в странах Азии. Согласно данным исследования, проведенного на Тайване, вакцинация новорожденных и детей против HBV-инфекции уменьшила заболеваемость ГЦК в данной возрастной категории на 75%.

В рамках первичной и вторичной профилактики ГЦК у пациентов с хроническим ВГВ и/или ВГС оценивалась эффективность противовирусной терапии. В ретроспективном когортном исследовании показано, что при проведении противовирусной терапии с достижением устойчивого вирусологического ответа риск развития ГЦК был меньше. Назначение нуклеозидных аналогов при ВГВ также снижает риск развития ГЦК, хотя крупных рандомизированных исследований не проводилось.

Лечение ГЦК

В настоящее время основным радикальным методом лечения ГЦК является хирургический – резекция и трансплантация печени. Он потенциально считается радикальным и является методом выбора. Однако, по данным литературы, такой вариант лечения возможен только у 20% пациентов, так как выбор терапии зависит не только от стадии ГЦК, но и от тяжести фонового заболевания печени.

Резекция и трансплантация позволяют увеличить продолжительность жизни пациентов с солитарными узлами ГЦК при наличии 1 узла диаметром менее 5 см или не более 3 узлов диаметром менее 3 см. Ре-

зекция обеспечивает отличные результаты при наличии одиночных узлов и сохранной функции печени. Средняя послеоперационная летальность после резекции печени составляет 12%, 5-летняя выживаемость – 40–70%. Главная проблема резекции в сравнении с трансплантацией состоит в высокой частоте рецидивов, которая в течение 3 лет может превышать 50%, а в течение 5 лет – 70%.

Пациентам с декомпенсированным ЦП или на ранних стадиях развития опухоли с мультинодулярным ростом резекция не показана, и первым методом лечения может быть трансплантация печени. Трансплантация печени позволяет устранить не только опухоль, но и ЦП, тем самым сводя риск рецидива к минимуму. Однако по техническим и экономическим причинам трансплантация печени относится к раритетным хирургическим вмешательствам. В настоящее время при отборе пациентов для проведения ортотопической трансплантации печени используются общепринятые критерии, предложенные Объединенной сетью по распределению донорских органов (UNOS): 1 очаг диаметром не более 5 см или до 3 очагов диаметром менее 3 см. С использованием критериев UNOS результаты существенно улучшились: 5-летняя выживаемость превысила 70%, а частота рецидивов стала менее 15%. У носителей HCV серьезной и неразрешимой проблемой является вирусное поражение трансплантата и развитие ЦП.

Если радикальное лечение ГЦК невозможно, следует обсуждать вопрос о назначении медикаментозной терапии ГЦК. Так, в программу лечения пациентов с поздними стадиями ГЦК был включен сорафениб – ингибитор киназ для приема внутрь. Сорафениб подавляет размножение опухолевых клеток и ангиогенез в опухолевой ткани, что приостанавливает рост опухоли. По данным международного многоцентрового исследования SHARP, применение сорафениба высокоэффективно: на фоне приема препарата 1-летняя выживаемость пациентов увеличилась на 44%. Согласно данным исследований III фазы, использование сорафениба способствует повышению общей выживаемости пациентов с ГЦК: медиана выживаемости увеличилась с 7,9 до 10,7 мес.

Прогноз у больных с ГЦК, перенесших успешную операцию, ухудшается из-за развития новых очагов опухоли или метастазов. Частота рецидивов ГЦК в таких случаях составляет 15–20% в течение года. Примерно у 50% больных возникают новые очаги опухоли на фоне ЦП, у 50% пациентов развиваются метастазы первичной опухоли. К паллиативным методам лечения в настоящее время относятся только трансартериальная химиоэмболизация и назначение сорафениба.

Таким образом, актуальность изучения сочетанной патологии – ГЦК, ВГВ и ВГС – очевидна. Необходимо найти новые диагностические критерии и методы первичной и вторичной профилактики ГЦК, позволяющие практическому врачу обоснованно строить дальнейшую лечебную тактику в данной популяции больных.

С **целью** оценки влияния HBV и HCV на течение и прогноз ГЦК мы провели анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных пациентов с ГЦК.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 130 пациентов с ГЦК, находившихся на лечении в хирургическом отделении опухолей печени и поджелудочной железы НИИ клинической онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН с 2000 по 2011 г. В 1-ю группу было включено 39 больных с ГЦК на фоне ВГС, во 2-ю группу – 40 пациентов с ГЦК на фоне ВГВ, в 3-ю группу – 51 пациент с ГЦК без маркеров ВГВ и ВГС (таблица).

Все больные перед резекцией печени в стационаре подверглись тщательному об-

Исходные характеристики групп

Параметры	1-я группа (n = 39)	2-я группа (n = 40)	3-я группа (n = 51)	p
Мужчины, n (%)	22 (56,0)	33 (82,5)	35 (69,0)	$p_{1-2} < 0,05$
Женщины, n (%)	17 (44,0)	7 (17,5)	16 (31,0)	$p_{1-2} < 0,05$
Средний возраст, годы	56 ± 14	57 ± 12	49 ± 19	$p_{1-3,\ 2-3} < 0,05$
Расширенная резекция, n (%)	21 (54,0)	20 (50,0)	42 (82,0)	$p_{1-3,\ 2-3} < 0,05$
Экономная резекция, n (%)	18 (44,0)	20 (50,0)	9 (18,0)	
ЦП, n (%)	25 (64,0)	31 (78,0)	13 (25,0)	$p_{1-3,\ 2-3} < 0,0001$
ЦП класса А по Чайлду–Пью, n (%)	17 (68,0)	24 (77,0)	7 (54,0)	$p_{1-3,\ 2-3} < 0,05$
ЦП класса В по Чайлду–Пью, n (%)	8 (32,0)	7 (23,0)	6 (46,0)	
Количество узлов в печени, n (%)				
1	28 (72,0)	22 (55,0)	37 (72,0)	
2–3	6 (15,0)	9 (22,5)	7 (14,0)	
>3	5 (13,0)	9 (22,5)	7 (14,0)	
Размер наибольшего опухолевого узла, n (%)				
<5 см	12 (31,0)	5 (12,5)	8 (16,0)	
⩾5 см	27 (69,0)	35 (87,5)	43 (84,0)	
Локализация узла в печени, n (%)				
правая доля	23 (59,0)	19 (47,5)	25 (49,0)	
левая доля	9 (23,0)	11 (27,5)	15 (29,0)	
билобарное поражение	7 (18,0)	10 (25,0)	11 (22,0)	
Стадия опухоли в соответствии с BCLC, n (%)				
A	21 (54,0)	16 (40,0)	25 (49,0)	$p_{2-3} < 0,05$
B	13 (34,0)	16 (40,0)	6 (12,0)	$p_{1-3,\ 2-3} < 0,05$
C	4 (10,0)	8 (20,0)	20 (39,0)	
D	1 (2,0)	0 (0)	0 (0)	
АСТ, ЕД/л	65,0 ± 9,3	74,0 ± 10,6	46,0 ± 5,0	$p_{1-3,\ 2-3} < 0,05$

Обозначения: BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Classification (Барселонская клиническая классификация рака печени).

следованию по двум основным направлениям: 1) определение наличия и степени выраженности хронической вирусной инфекции; 2) изучение природы очагового образования в печени, истинного распространения онкопроцесса как в печени, так и вне органа.

Диагноз ГЦК устанавливался на основании инструментальных методов исследования, серологического, цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследований опухолевой ткани печени. Всем пациентам был проведен комплекс обязательных обследований, уточняющих степень распространения заболевания. Стадия ГЦК устанавливалась в соответствии с международной классификацией по системе TNM и Барселонской клинической классификацией рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Classification).

Всем пациентам выполнен общий и биохимический анализ крови (**α-фетопротеин** (АФП), **аланинаминотрансфераза** (АЛТ), **аспартатаминотрансфераза** (АСТ), γ-глутамилтранспептидаза, **щелочная фосфатаза** (ЩФ), лактатдегидрогеназа, глюкоза, билирубин и его фракции, протромбиновый индекс, фибриноген, параметры стандартной

коагулограммы, креатинин, общий белок, белковые фракции), общий анализ мочи.

Одновременно пациентам проводились исследования по единой схеме, разработанной для верификации хронических вирусных гепатитов. В сыворотке крови исследовали маркеры HBV, HCV и HDV. Качественное и количественное определение ДНК HBV и РНК HCV в сыворотке крови, а также качественное определение ДНК HBV и РНК HCV в опухолевой ткани печени проводились методом **полимеразной цепной реакции** (ПЦР). У 10 пациентов определен генотип HCV. Выполнялось иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани (парафиновые срезы) с мечеными антителами к структурному белку E2-HCV и к HBsAg HBV.

Статистическая обработка данных осуществлялась на компьютере с помощью программ Excel 7.0 и Statistica 7.0. Для каждой серии результатов вычисляли среднее арифметическое (M), ошибку среднего (m). В таблицах и графиках результаты представлены в виде M ± m. Для сравнения групп использовался непараметрический критерий – точный метод Фишера, не зависящий от характера распределения показателя. Для оценки корреляции были использованы непараметрические методы, в частности корреляционный анализ Спирмена. За уровень достоверности статистических показателей принято $p < 0,05$. С целью выявления факторов, имеющих независимое значение, был применен многофакторный логистический регрессионный анализ Кокса. Выживаемость пациентов оценивали с помощью построения кривых Каплана–Мейера. Анализ влияния отдельных признаков на выживаемость проведен с помощью критерия Кокса–Мантеля.

Результаты и обсуждение

В 1-ю группу вошло 17 женщин (44%) и 22 мужчины (56%), средний возраст 56 ± ± 14 лет, во 2-ю группу – 7 женщин (17,5%) и 33 мужчины (82,5%), средний возраст 57 ± 12 лет, в 3-ю группу – 16 женщин (31%) и 35 мужчин (69%), средний возраст 49 ± 19 лет. В 1-й и 2-й группах средний возраст пациентов был достоверно больше, чем в 3-й группе ($p < 0,05$). Гепатоцеллюлярная карцинома была диагностирована преимущественно у мужчин ($n = 90$ (69%)), количество женщин было значительно ниже ($n = 40$ (31%)), что совпадает с данными литературы. Следует отметить, что среди больных с ГЦК на фоне ВГВ число мужчин значительно преобладало над числом женщин, тогда как в отношении пациентов с ГЦК на фоне ВГС получены противоположные результаты, что также совпадает с данными литературы ($p < 0,05$).

При анализе объема резекции по группам выяснено, что расширенная резекция печени была выполнена 21 больному (53%) в группе ГЦК на фоне ВГС, 20 (50%) – в группе ГЦК на фоне ВГВ и 41 (80%) – в группе ГЦК без вирусного гепатита. Обширная резекция печени достоверно чаще выполнялась больным с ГЦК без вирусного гепатита ($p < 0,05$). Экономная резекция печени чаще выполнялась в 1-й и 2-й группах – в 18 случаев (46%) и 20 (50%) соответственно, так как у подавляющего большинства больных вирусным гепатитом сопутствующим заболеванием был ЦП.

Достоверно больше больных с ЦП было на фоне ВГВ и ВГС ($p < 0,0001$). Полученные данные согласуются с зарубежными исследованиями и свидетельствуют о том, что длительная персистенция вирусной инфекции с трансформацией в ЦП играет отрицательную роль в многоступенчатом этиопатогенезе ГЦК. Однако следует отметить, что у 1/3 больных на фоне ВГС и у 1/5 больных на фоне ВГВ заболевание развилось без сопутствующего ЦП, что подтверждает непосредственное влияние ВГВ и ВГС.

Наиболее частыми жалобами были боль в правом подреберье – у 87 больных (67%) и астенический синдром – у 80 (61%). Реже

возникали жалобы на фебрильную лихорадку, похудание. Редкими жалобами были кожный зуд и пальпируемое опухолевое образование в эпигастральной области. Болевой синдром достоверно чаще выявлялся в группе ГЦК без ВГ, а астенический синдром – в группе ГЦК на фоне ВГВ и ВГС ($p < 0,05$).

В 46% случаев опухоль имела смешанный гистологический вариант. У 79% пациентов преобладал трабекулярный вариант строения опухоли; на 2-м месте был солидный вариант (25%.) Остальные типы опухолей встречались с частотой не более 10%. Достоверных различий по группам выявлено не было.

Повышение уровня АФП, основного серологического маркера ГЦК, выявлено у 74 больных (57%). Среднее значение АФП (норма 0–10) в группе ГЦК на фоне ВГС составило 1307 ± 1012 ед/мл; в группе ГЦК на фоне ВГВ – 7968 ± 5896 ед/мл; в группе ГЦК без вирусного гепатита – 4374 ± 2057 ед/мл. Стадия ГЦК не зависела от уровня АФП, однако была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем АФП и метастазами в лимфатические узлы ($r = 0,407$; $p < 0,05$); АФП и ЩФ/АСТ/АЛТ ($r = 0,306$; $p < 0,05$).

В 1-й группе уровни АЛТ и АСТ составили 66 ± 10,4 и 65 ± 9,3, во 2-й группе – 76 ± ± 9,9 и 74 ± 10,6, а в 3-й группе – 49 ± 4,0 и 46 ± 5,0 соответственно. Обращает на себя внимание, что наиболее высокие уровни трансаминаз наблюдались у пациентов с ГЦК на фоне хронического ВГВ и ВГС ($p < 0,05$). Причиной более выраженного цитолитического синдрома у больных ГЦК на фоне хронического вирусного гепатита может быть сочетанное действие двух разных механизмов: прямой цитопатический эффект HCV, иммуноопосредованное повреждение печени HBV и HCV, а также опухолевая инфильтрация печеночной паренхимы с нарушением микроциркуляции.

При анализе по группам достоверных различий в форме роста ГЦК, локализации опухолевого очага, стадии опухолевого процесса, количестве и размере опухолевых узлов в печени, уровне АФП в группе пациентов с ГЦК на фоне ВГВ при сравнении с контрольной группой не выявлено.

Одной из задач нашего исследования было изучение возможностей традиционных и дополнительных методов диагностики хронического ВГВ и ВГС у больных с ГЦК. Согласно нормативным документам European Association for the Study of the Liver, к методам, позволяющим диагностировать хронический ВГВ и ВГС, относятся иммуноферментный анализ и ПЦР.

В 1-й группе анти-HCV обнаружены суммарно в 87% случаев. РНК HCV в сыворотке крови определяли у 21 пациента (60%) – у всех получены положительные результаты. 15 больным 1-й группы проводилось определение генетического материала HBV и HCV в опухолевой ткани печени. У 80% пациентов была обнаружена РНК HCV в опухолевой ткани печени. Следует отметить, что больным, в опухолевой ткани которых РНК HCV не определялась, за 1 мес до оперативного лечения была назначена противовирусная терапия, и у двух из них был достигнут ранний вирусологический ответ. Диагноз хронического ВГС был поставлен на основании обнаружения РНК HCV в опухолевой ткани печени и подтвержден результатами иммуногистохимического исследования опухолевой и окружающей ткани печени к структурному белку E2-HCV.

Во 2-й группе HBsAg обнаружен в 97,5% случаев. ДНК HBV в сыворотке крови определяли у 14 пациентов – у всех получены положительные результаты. ДНК HBV в опухолевой ткани печени также была обнаружена у всех пациентов. У 1 больной HBsAg в сыворотке крови не определялся, однако у нее была обнаружена ДНК HBV в опухолевой ткани печени.

В среднем вирусная нагрузка у больных ВГВ составила 4,9 ± 0,5 $\log_{10}$/мкг и у боль-

ных ВГС – 5,8 ± 0,2 $\log_{10}$/мкг. Генотипирование HCV RNA проводилось 10 пациентам. Генотипы HCV распределились следующим образом: 3а-генотип выявлен у 2 больных (20%), 1b-генотип – у 7 (70%), 2а-генотип – у 1 (10%). Таким образом, было обнаружено преобладание 1b-генотипа, что соответствует распространенности в общей популяции и данным различных европейских исследований.

Результаты нашего исследования, как и данные литературы, свидетельствуют о том, что проведения рутинных методов исследования (иммуноферментного анализа) недостаточно для выявления маркеров ВГВ и ВГС. В данной ситуации бóльшую информативность имеет проведение ПЦР с определением генетического материала вируса в опухолевой ткани, что в дальнейшем может повлиять на тактику ведения больных ГЦК.

При проведении ПЦР во всех образцах ГЦК на фоне ВГВ и в 80% образцах ГЦК на фоне ВГС обнаружен вирус. Однако классический метод ПЦР показывает наличие генетического материала вируса в тканевом лизате, но не позволяет определить наличие вируса в отдельных клетках. В нашей работе мы также использовали дополнительный метод верификации – иммуногистохимический с моноклональными антителами к структурному белку E2-HCV и HBsAg для изучения внутриклеточной экспрессии и локализации вирусного белка. У 17 из 20 пациентов с ВГС (85%) и у 9 из 10 пациентов с ВГВ (90%) в опухолевой ткани печени были обнаружены антигенпозитивные опухолевые клетки, причем доля их составляла 100% как в опухолевой, так и в окружающей печеночной ткани (рис. 1). Тотальная экспрессия вирусного белка E2 и HBsAg в печеночной ткани доказывает непосредственную роль ВГВ и ВГС в генезе ГЦК.

Полученные результаты позволяют использовать данный метод для верификации

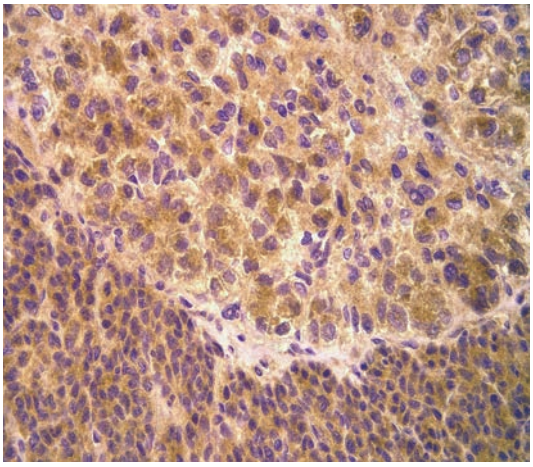

Рис. 1. Иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани к структурному белку E2-HCV.

HBV и HCV в опухолевых клетках. Дальнейшее накопление материала и стандартизация метода позволят определить диагностическую значимость этих результатов в постановке диагноза HBV- и HCV-ассоциированной ГЦК.

Анализ выживаемости больных с ГЦК после проведения радикального лечения позволил выявить особенности течения ГЦК на фоне вирусной инфекции. Общая выживаемость в группах ГЦК на фоне вирусного гепатита достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе ($p > 0,05$). Однако при сравнении общей выживаемости через 12 и 18 мес выявлены статистически значимые различия. Так, в группах ГЦК на фоне ВГВ и ВГС она была достоверно меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Вероятнее всего, это подтверждает непосредственное влияние ВГВ и ВГС на многоступенчатый этиопатогенез ГЦК и рецидив опухоли после резекции печени. Безрецидивная выживаемость также была достоверно меньше в группе больных с ГЦК на фоне ВГВ и ВГС (рис. 2, 3).

Результаты регрессионного анализа Кокса свидетельствуют о том, что на общую выживаемость больных после резекции печени влияют такие факторы, как

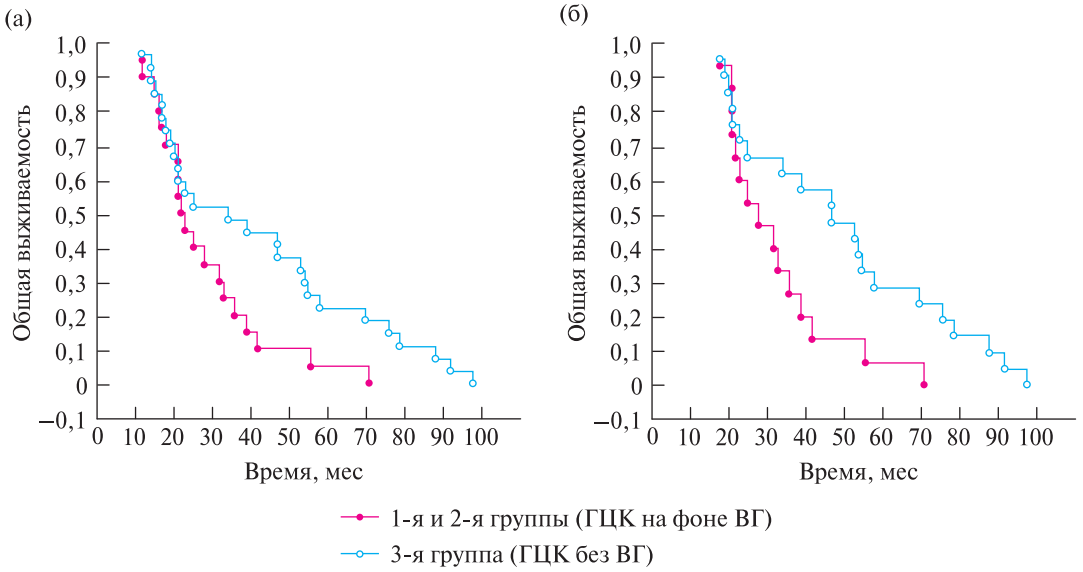

Рис. 2. Общая выживаемость пациентов через 12 мес (а) и 18 мес (б) после резекции печени.

ВГВ и ВГС ($p < 0,01$), ЦП ($p < 0,002$), спонтанный некроз опухоли ($p < 0,0004$), стадия опухолевого процесса по международной классификации TNM ($p < 0,01$), безрецидивная выживаемость ($p < 0,00001$), уровень общего белка и международное нормализованное отношение до операции, уровни АСТ и γ-глутамилтранспептидазы в раннем послеоперационном периоде ($p < 0,001$).

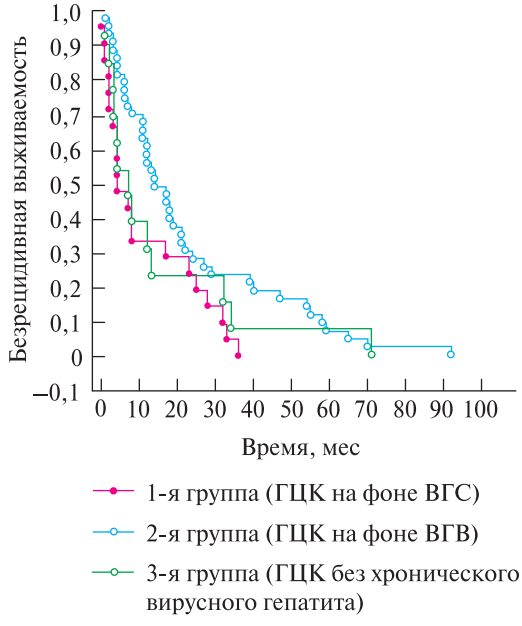

Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов с ГЦК после резекции печени.

На безрецидивную выживаемость, по нашим данным, влияют такие факторы, как возраст, ВР, клинические проявления раковой интоксикации, форма роста опухоли, ЦП, количество опухолевых узлов, степень дифференцировки опухоли, стадия опухоли и метастазы в лимфатические узлы. Из лабораторных признаков на безрецидивную выживаемость влияют такие показатели, как АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ и фибриноген ($p < 0,05$).

Течение ГЦК на фоне ВГВ и ВГС характеризуется более ранним рецидивом опухоли после радикального лечения, крайне неблагоприятным прогнозом и высокой летальностью больных.

Можно предположить, что проведение этиопатогенетической терапии ВГВ и ВГС сможет способствовать снижению частоты развития ГЦК и рецидива в данной группе больных. Наши данные согласуются с дан-

ными зарубежных исследований. Так, в нескольких исследованиях показано, что у пациентов, получающих противовирусную терапию после резекции печени, поздний рецидив опухоли случался достоверно реже, чем в контрольной группе, которая не получала противовирусную терапию. Сочетание противовирусной терапии хронического ВГВ с известными хирургическими и нехирургическими методами лечения позволит повысить эффективность лечения ГЦК за счет снижения частоты развития HBV- и HCV-ассоциированной ГЦК и предупреждения образования новых очагов ГЦК после радикального лечения.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что ВГВ и ВГС у больных ГЦК являются одним из этиологических факторов, способных самостоятельно инициировать пролиферацию гепатоцитов, с развитием HBV- и HCV-ассоциированной ГЦК. В нашей работе показаны возможности ПЦР и иммуногистохимического исследования опухолевой ткани с целью верификации HBV и HCV, которые могут стать одним из критериев диагностики HCV- и HBV-ассоциированной ГЦК и повлиять на дальнейшую тактику ведения больных. Кроме того, доказано негативное влияние вирусной инфекции на течение ГЦК у больных ВГВ и ВГС.

С рекомендуемой литературой
вы можете ознакомиться
на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Effect of Hepatitis B and C on the Natural History and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma

A.A. Gettueva, G.I. Storozhakov, S.V. Lepkov, O.A. Ettinger, and S.D. Kosura

In developed countries the number of patients with hepatocellular carcinoma is continuously growing over the past decade. The possible reason is an increase in the number of patients with cirrhosis and chronic hepatitis in 1970–1990. To assess the effect of hepatitis B and C on the natural history and prognosis of hepatocellular carcinoma we analyzed the results of examination of 130 patients. Hepatitis B and C led to early tumor relapse after curative treatment, unfavorable prognosis, and high lethality.

Key words: hepatitis B, hepatitis C, hepatocellular carcinoma.

Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РНИМУ

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 220 руб., на один номер – 110 руб.
Подписной индекс 20832.