

Л.Ю. Ильченко¹, Т.В. Кожанова^{1,2*}, К.К. Кюрегян¹, А.А. Сарыглар³,
О.Н. Сарыг-Хаа³, Я.Д. Сонам-Байыр³, М.И. Михайлов¹

¹ ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», отдел вирусных гепатитов, г. Москва

² НПЦ медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врождёнными заболеваниями нервной системы, генетическая лаборатория, г. Москва

³ ГУЗ «Инфекционная больница», г. Кызыл

РАЗВИТИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ДЕЛЬТА-ИНФЕКЦИИ

Резюме

ГЦК составляет 95% из общего числа злокачественных новообразований печени. Обследовано 318 пациентов с хронической дельта-инфекцией, коренных жителей Республики Тыва (тувинцы). В динамике наблюдался 121 пациент (2009–2012 гг.). В 77,4% (246/318) случаев диагностирован ХГД, в 22,6% (72/318) — ЦПД. При наблюдении пациентов в динамике у 10,7% (13/121) отмечено прогрессирование ХГД в ЦПД, у 14% (17/121) — декомпенсация ЦПД и у 6,6% (8/121) — развитие ГЦК. Все пациенты с диагнозом ГЦК были молодого трудоспособного возраста ($43,5 \pm 8,4$ года). Диагноз ГЦК у всех больных установлен на поздней стадии заболевания — уже при наличии множественных очагов в печени (по данным УЗИ и КТ). Репликация вирусов гепатитов установлена в 4 из 8 случаев ГЦК: HDV RNA обнаружена у 2 пациентов, HBV DNA — у 1, репликация обоих вирусов (HBV DNA + HDV RNA) — у 1 больного. Одна больная с ГЦК и подтверждённой репликацией как HBV, так и HDV погибла вследствие кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Заключение. ГЦК в исходе ХГД формируется у небольшой части пациентов, что обусловлено быстрым прогрессированием инфекции, развитием декомпенсированного ЦП и его осложнений (кома, кровотечение) с высокой частотой летальных исходов.

Ключевые слова: гепатит дельта, клиническое течение, гепатоцеллюлярная карцинома.

Abstract

Hepatocellular carcinoma is 95% of the total malignant liver tumors. Total 318 patients with chronic delta infection, indigenous inhabitants of the Republic of Tyva, were examined. 121 patients were observed in dynamic (2009–2012). CHD was diagnosed in 77.4% (246/318) cases, LCD — in 22.6% (72/318) cases. Progression of CHD in LCD was showed in 10.7% (13/121), decompensation of LC — in 14% (17/121) and development of HCC — in 6.6% (8/121) patients, observed in 2009–2012. All patients with HCC were young working age (43.5 ± 8.4 years). The diagnosis of HCC was estimated in all patients on late stage when there are multiple lesions in the liver (by ultrasound data and CT). Replication of hepatitis viruses were estimated in 4 of 8 HCC cases: HDV RNA was detected in 2 patients, HBV DNA — in 1 patient, replication of both viruses (HBV DNA + HDV RNA) — in 1 person. One patient with HCC and confirmed replication of HBV, HDV died due to bleeding from varicose veins in the esophagus and stomach. Conclusion. HCC in the outcome of CHD are formed in minority patients due to rapid disease progression, development of LC decompensation and its complications (coma, bleeding) with a high frequency of deaths.

Key words: hepatitis delta, clinical course, hepatocellular carcinoma.

ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, РП — рак печени, ХГ (В, С, D) — хронический гепатит (В, С, дельта), HBV, HCV, HGV, HDV — вирусы гепатитов В, С, G, дельта, ЦП — цирроз печени.

ГЦК — наиболее часто встречающаяся опухоль среди первичных злокачественных новообразований печени. Она составляет 95% общего числа гепатоцеллюлярных, билиарных и мезодермальных новообразований и ассоциирована преимущественно с ХГВ и ХГС.

HBV и HCV являются главными причинными факторами развития ГЦК, обладающие прямыми онкогенными свойствами. Однако другие инфекционные агенты, вызывающие заболевания печени (виру-

сы HDV, HGV-GBVC, вирус гепатита ТТ (TTV) и SEN) — каждый из них в то или иное время и при наличии различной степени доказательства могут быть рассмотрены как причина развития ГЦК. При этом механизм развития ГЦК реализуется опосредованно через индукцию воспаления и развитие ЦП [21].

Другим немаловажным фактором развития ГЦК является интоксикация организма грибковым токсином. Афлатоксин В₁ (AFB₁) является мощным гепато-канцерогеном у животных и человека. AFB₁ является

* Контакты. E-mail: vkozhanov@bk.ru. Телефон: (495) 841-90-12

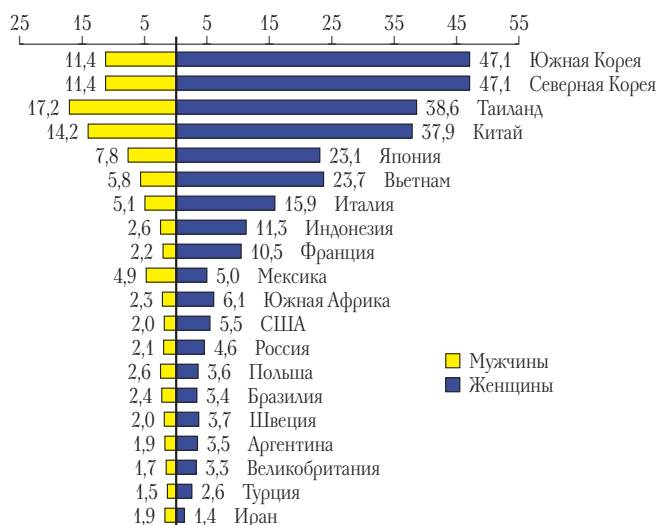


Рисунок 1. Показатель заболеваемости ГЦК в различных регионах мира (на 100000 населения) [17]

микотоксином, продуцируемый грибами *Aspergillus species* (*A. flavus* и *A. parasiticus*), которые легко растут на таких продуктах, как кукуруза и арахис, находящихся длительное время в тёплых, влажных условиях [17]. Попад в организм, AFB₁ метаболизируется до своей активной формы AFB₁-экзо-8,9-эпоксид, которая может связываться с ДНК и повреждать её структуру. AFB₁ вызывает мутацию в позиции серин-249 опухолевых супрессоров p53/18, который обнаруживается в 30–60% образцов ГЦК, собранных от лиц, проживающих в афлатоксин-эндемичных регионах [17]. Механизма канцерогенного действия на ткань печени афлатоксина усиливается на фоне сопутствующей HBV-инфекции. Так, исследователями в Шанхае (Китай) показано, что экскреция метаболитов афлатоксина повышает риск развития ГЦК в 4 раза, а наличие HBV-инфекции — в 7 раз [17].

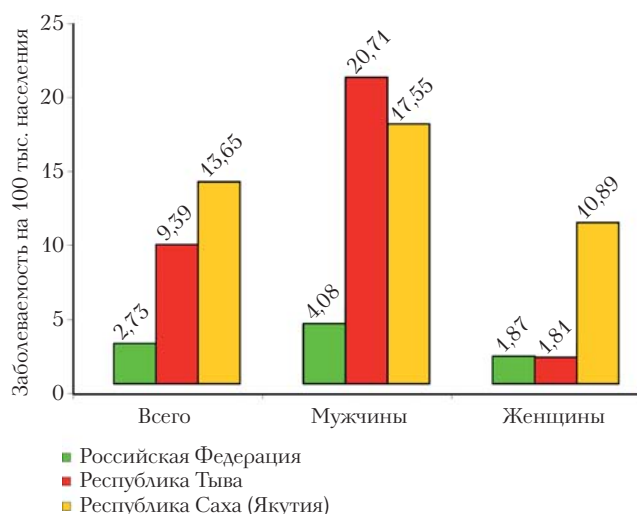


Рисунок 2. Заболеваемость злокачественными новообразованиями печени и внутрипечёночных желчных протоков населения гиперэндемичных по гепатиту В регионов РФ в 2011 г. [6]

Таким образом, лица, которые выделяют метаболиты AFB₁ и инфицированы HBV, имеют 60-кратный риск развития ГЦК.

По данным Международной организации по исследованию рака, РП находится на 5 месте среди наиболее распространённых злокачественных новообразований у мужчин (523000 случаев в год; 7,9%) и на 17 месте — у женщин (226000 случаев в год; 6,5%) в мире [17]. Распространённость и заболеваемость существенно варьирует в разных регионах мира, что в значительной степени определяется реализацией факторов риска развития ГЦК (рис. 1).

РП характеризуется высоким показателем заболеваемости и смертности, являясь существенным бременем для развивающихся стран мира, где около 85% случаев данной патологии регистрируется ежегодно [17]. Страны южной Европы (Испания, Италия и Греция) характеризуются средними показателями заболеваемости (10–20 на 100 тыс. населения), тогда как в Северной Америке, Южной Америке, северной части Европы, Гонконге, Шанхае, Сингапуре и Японии наблюдается тенденция к снижению случаев регистрации ГЦК (менее 5 на 100 тыс. населения) [17]. Наибольшая заболеваемость ГЦК отмечена в Южной части Африки и Восточной Азии — до 100 случаев на 100 тыс. населения в год (в Европе в среднем 2–3 случая на 100 тыс. населения) [17].

В Российской Федерации (РФ) географическое распространение, частота выявления РП неравномерны и коррелируют с показателем заболеваемости вирусными гепатитами. В тех регионах РФ, где наблюдается высокая заболеваемость злокачественными новообразованиями печени, отмечается наибольшая частота инфицированности HBV. В РФ выделяют зоны средней (Республика Саха (Якутия), Республика Тыва) и низкой эндемичности (Европейская часть РФ) по уровню распространённости гепатита В и дельта-инфекции [1–3, 7]. Статистический анализ случаев выявления РП среди мужчин и женщин в Республике Тыва и Республике Саха (Якутия) показал, что заболеваемость данной патологией в этих регионах превышает средней показателей по РФ. При этом в Республике Саха (Якутия) заболеваемость злокачественными новообразованиями печени в 10 раз выше среднего показателя по РФ как среди мужчин, так и среди женщин (рис. 2).

При сопоставлении показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями печени отмечено, что выявления рака в граничащих регионах РФ значительно ниже в сравнении с гиперэндемичными по гепатиту В (табл. 1). Анализируя данные статистического учёта, можно предположить отсутствие влияния миграции населения на заболеваемость как РП, так и гепатитом В, а также наличие особенностей течения данных патологий у корен-

ных жителей республик (влияние климатических и географических условий на качество жизни, генетическая предрасположенность, отличное от европеоидов функциональное состояние иммунной системы и др.) [6].

У мужчин ГЦК встречается чаще, чем у женщин, причём данная тенденция в гендерных отличиях наблюдается во всех странах мира [28]. Варьирует только пропорция соотношения мужчины/женщины с максимальным преобладанием мужчин в экономически развитых странах, что составляет определённый контраст со странами развивающимися: Испания — 2,4:1; Швейцария — 4:1; Италия и Франция — 5:1; Австралия 3,6:1; Китай — 3:1; Гамбия — 2,8:1; Зимбабве — 2,4:1; Таиланд — 2:1. Аналогичные тенденции в отношении РП среди мужчин и женщин складывается и на территории РФ. На рис. 3 представлена динамика показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями печени и внутрипечёночных желчных протоков населения РФ в 2001–2011 гг. Причины гендерных отличий до сих пор точно не определены, хотя предполагается значение ряда факторов — более частое инфицирование гепатотропными вирусами, курение, злоупотребление алкоголем, а также чаще встречающаяся избыточная масса тела и уровень половых гормонов (тестостерон, эстрогены) [10].

ГЦК редко развивается в течение четырёх десятилетий жизни, за исключением популяций, проживающих в странах, гиперэндемичных по гепатиту В. Средний возраст постановки диагноза ГЦК — 55–59 лет (Китай) и 63–65 лет (Европа и Северная Америка) [17].

HDV — дефектный РНК-содержащий вирус, требующий для своей репликации вируса-помощника (HBV). Инфицирование HDV может происходить или одновременно с HBV (коинфицирование), или на фоне уже имеющегося ХГВ (суперинфицирование). В мире у 30 млн человек диагностируется хроническая дельта-инфекция. Частота случаев коинфекции и суперинфекции HBV и HDV колеблется в различных странах от спорадической регистрации до 25–30%. Около 10% больных хроническим HBsAg-позитивным гепатитом инфицированы HDV.

ХГД — тяжёлая и быстро прогрессирующая форма хронического вирусного гепатита, приводящий к ЦП в 70% случаев в течение 5–10 лет. У 15% пациентов ЦП может формироваться в течение от 1 до 2 лет от начала острого гепатита. Риск развития ЦП в три раза выше у HDV-инфицированных пациентов по сравнению с теми, кто имеет только ХГВ [4, 13].

Инфекция, вызванная HDV генотип 3 в сочетании с HBV генотип F, связана с молниеносным гепатитом вследствие развития массивного цитопатического некрозо-воспалительного процесса в печени [15].

Таблица 1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями печени и внутрипечёночных желчных протоков в гиперэндемичных по гепатиту В и граничащих регионах РФ в 2011 г. (на 100 тыс. населения) [6]

Регионы	Всего	Мужчины	Женщины
Республика Тыва	9,39	20,71	1,81
Республика Хакасия	2,85	3,17	2,8
Красноярский край	4,12	6,29	2,84
Иркутская область	4,23	6,12	3,2
Республика Бурятия	5,17	7,28	3,72
Республика Алтай	5,1	6,59	4,42
Республика Саха (Якутия)	13,65	17,55	10,89
Амурская область	1,49	2,42	0,69
Хабаровский край	3,65	5,06	2,73
Магаданская область	6,39	8,09	4,65
Чукотский автономный округ	3,31	4,47	2,16

Вследствие того, что хронической HBV-инфекция вызывает развитие ГЦК и значительная часть пациентов с ХГВ имеет сочетанную HDV-инфекцию, возникает вопрос, увеличивается ли риск развития ГЦК на фоне HBV/HDV-инфекции и как HDV способствует активации гепатоканцерогенеза [21]. По многочисленным ранним сообщениям в мире предполагали, что HBV/HDV-инфекция может усиливать гепатоканцерогенный потенциал хронической HBV-инфекции [16, 27, 29]. Но другими исследованиями в то время не удалось доказать повышенного риска развития ГЦК у пациентов с HDV-инфекцией [9, 25]. Так, в работе тайваньских исследователей было проведено сравнение клинических проявлений, ответ на лечение и исходы у 42 пациентов с HDV-инфекцией и 255 — с HBsAg-позитивным гепатитом без дельта-агента за период с 1986 по 1994 г. Средний возраст больных составил 60 лет. У больных с ГЦК в исходе хронической HDV-инфекции размер опухоли менее

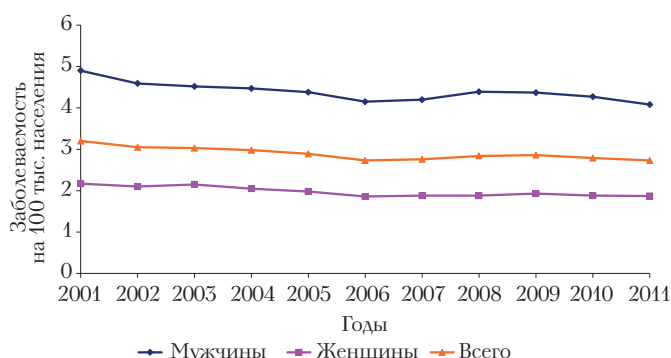


Рисунок 3. Динамика показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями печени и внутрипечёночных желчных протоков населения Российской Федерации в 2001–2011 гг. [6]

Таблица 2. Риск ГЦК у пациентов, инфицированных HBV с отсутствием или наличием HDV-инфекции [19]

Пациенты	N	ГЦК, n	SIR (95% CI)*
HBV с острой HDV-инфекцией	323	9	137,17 (62,19–261,54)
HBV с хронической HDV-инфекцией	327	8	99,26 (42,39–196,55)
HBV-моноинфекция	8510	46	26,90 (19,46–36,26)

Примечание: * — CI = конфиденциальный интервал.

5 см и активное лечение были благоприятными прогностическими факторами, ассоциированными с выживаемостью более чем 18 месяцев. Авторы заключили, что суперинфекция HDV не ускоряет развития ГЦК; исход у данной группы пациентов не был хуже, чем у лиц с HBsAg-позитивным гепатитом без дельта-агента, в случае если патология была диагностирована на ранней стадии и больные получали соответствующую терапию [18]. В связи с чем было неясно, является ли или нет HBV/HDV-инфекция более высоким риском развития злокачественного новообразования печени в сравнении с хронической HBV-инфекцией [21]. Международная организация по исследованию рака сделала вывод о том, что существует недостаточно доказательств гепатоканцерогенности HDV в организме человека и ограниченны данные по изучению данной проблемы на экспериментальных животных [10]. Более поздние исследования (до настоящего времени) показали повышенный риск развития ГЦК у пациентов с сочетанной инфекцией HBV и HDV. В одном из них установлено 3,2-кратное увеличение риска развития ГЦК и 2-кратное увеличение смертности от опухоли среди западноевропейских пациентов с HBV/HDV-инфекцией, в сравнении с HBV-моноинфицированными лицами [14].

Несмотря на то, что угроза малигнизации при ХГД относительно меньшая, чем при ХГВ, у взрослых больных с ХГД развитие ГЦК установлено. Следует отметить, что в биоптатах печени больных ХГД, а именно в ядрах гепатоцитов, выявлен протоонкоген с-тус, способный стимулировать избыточную пролиферацию клеток [23].

Дефектный характер HDV, быстрое прогрессирование заболевания к терминальной стадии делает

чрезвычайно трудным определение роли HDV в патогенезе ГЦК. В первую очередь, это связано с тем, что пациенты не доживают до формирования ГЦК и погибают раньше от осложнений ЦП. В исследовании шведских пациентов, риск развития ГЦК был значительно выше среди пациентов с HBV/HDV-инфекцией (табл. 2): стандартизированный показатель заболеваемости (SIR) у пациентов с острой HDV-инфекцией составил 137,17 на 100 тыс. населения и хронической HDV-инфекцией — 99,26 на 100 тыс. населения в сравнении с лицами, инфицированными только HBV — 26,9 на 100 тыс. населения [19]. При анализе заболеваемости ГЦК по гендерному признаку данный показатель был выше у мужчин (SIR = 175,81 — пациенты с острой HDV-инфекцией; SIR = 115,64 — с хронической HDV-инфекцией) в сравнении с женщинами (SIR = 49,73 и SIR = 49,84 соответственно) (табл. 3). Большинство случаев ГЦК наблюдались среди иммигрантов из других стран. Таким образом, авторами исследования показано, что HDV-инфекция является фактором риска развития ГЦК. При этом канцерогенный эффект HDV мог быть связан с более быстрым течением заболевания и прогрессирования в ЦП.

Примерно в то же время R. Ромео и соавт. (2009) показали, что персистенция репликации HDV у больных с HBV/HDV-инфекцией осложняется развитием ГЦК примерно у одной четверти итальянских пациентов (46 из 186 с ЦП) [25]. В другом итальянском исследовании у 9% пациентов с HBV/HDV-инфекцией и у 13% — с ЦП дельта-вирусной этиологии ГЦК развилась в течение 10-летнего наблюдения [24].

В течение последнего времени, однако, были сделаны особые выводы. В Великобритании и Италии заболеваемость ГЦК, как сообщается, у пациентов с сочетанной инфекцией HBV и HDV не выше, чем у лиц, инфицированных только HBV [12]. В исследовании, проведенном в Испании, только у 3% больных с HBV/HDV-инфекцией развилась ГЦК в течение 25-летнего периода наблюдения [11]. В работе, выполненной в Японии, средний относительный риск развития ЦП и ГЦК составил 2,58 и 2,87% соответственно. В Греции было показано, что у больных ХГД, которые не погибли от печёночной недостаточ-

Таблица 3. Риск ГЦК у пациентов с HDV-инфекцией в зависимости от пола и места рождения [19]

Группы	N	Острая HDV-инфекция, N = 323		N	Хроническая HDV-инфекция, N = 327	
		ГЦК, n	SIR (95% CI)*		ГЦК, n	SIR (95% CI)
Пол:						
- мужчины	163	8	175,81 (75,08–348,11)	179	7	115,64 (45,84–239,61)
- женщины	160	1	49,73 (0,02–285,06)	148	1	49,84 (0,02–285,72)
Место рождения:						
- Швеция	115	1	36,04 (0,01–206,58)	133	0	0
- другие страны	208	8	211,27 (90,23–418,33)	194	8	218,89 (93,48–433,41)

Примечание: * — CI = конфиденциальный интервал.

ности, риск развития ГЦК составил в течение 12 лет почти 42% [41].

По данным литературы имеются чёткие указания на особенности развития ГЦК на фоне сочетанной инфекции HBV и HDV. ГЦК в исходе хронической HDV-инфекции формируется в более короткий промежуток времени и в более молодом возрасте (до 45 лет). Основными предикторами формирования РП являются активная репликация HBV, HDV и быстрая декомпенсация ЦП. Так, показано, что декомпенсация заболевания у пациентов с HBV/HDV-инфекцией может развиваться в течение 2 лет.

Пациенты с ГЦК в исходе хронической HDV-инфекции (N = 92), наблюдавшиеся в Пакистане, имели сниженные размеры печени, более тяжёлую портальную гипертензию, раннюю TNM (tumor, nodus и metastasis) стадию ГЦК и низкий уровень содержания альфа-фетопротейна в сравнении с больными, инфицированными только HBV. Срок формирования ГЦК у данной когорты больных от предполагаемого инфицирования HDV составил 15 лет [8].

Эти факты показывают, что HDV-инфекция запускает механизм гепатоканцерогенеза опосредованно через активацию печёночного воспаления и формирования ЦП [8].

В наших исследованиях представлена клиническая характеристика пациентов с ГЦК в исходе хронической дельта-инфекции, проживающих в эндемичном регионе по этой инфекции (Республика Тыва). Проведено клинко-вирусологическое обследование 318 пациентов с хронической дельта-инфекцией, коренных жителей Республики Тыва (тувинцы). Средний возраст больных $39,1 \pm 10,6$ года (от 4 до 77 лет), из них мужчин 123 (38,7%), женщин — 195 (61,3%). Исследование одобрено Этическим комитетом Инфекционной больницы г. Кызыла (Республика Тыва), от всех пациентов получено информированное согласие.

На основании жалоб пациентов, данных физикального обследования, клинического и биохимического анализов крови в 77,4% (246/318) случаев диагностирован ХГД, в 22,6% (72/318) — ЦПД. У всех больных инфицирование HDV было зарегистрировано на фоне уже имеющегося ХГВ (суперинфекция). В группе обследуемых 121 пациент наблюдался в динамике (2009–2012 гг.). В результате в течение четырёх лет у 10,7% (13/121) пациентов было отмечено прогрессирование ХГД в ЦПД, у 14% (17/121) — декомпенсация ЦПД и у 6,6% (8/121) — развитие ГЦК. В табл. 4 показаны основные характеристики пациентов с ГЦК, включённых в наше исследование.

Среди пациентов с ГЦК, проживающих в Республике Тыва, было 3 мужчин и 5 женщин. О том, что сре-

Таблица 4. Характеристика пациентов с ГЦК в исходе хронической дельта-инфекции (N = 8)

Параметры	Показатели
Пол (м/ж, n)	3/5 (1:1,7)
Средний возраст	$43,5 \pm 8,4$
АЛТ, Е/л	$48 \pm 16,6$
Билирубин, мкмоль/л	$11,8 \pm 1,8$
ЦП класс по Чайлд–Пью, n	8
А	0
В–С	8
HBV DNA	1/8
HDV RNA	2/8
HBV DNA + HDV RNA	1/8

ди мужчин ГЦК формируется чаще, на основании наших данных говорить сложно, вследствие малой выборки пациентов. Все пациенты с диагнозом ГЦК были молодого трудоспособного возраста. Средний возраст их составил $43,5 \pm 8,4$ года (35–55 лет). Так, в Республике Саха (Якутия), регионе, гиперэндемичном по гепатиту В и дельта, высокая частота формирования РП в исходе хронической дельта-инфекции отмечена у пациентов в возрастной группе 40–49 лет (52,8%). Данные факты подтверждают гипотезу, не раз описанную в литературе, о том, что ГЦК в исходе дельта-инфекции формируется в более молодом возрасте в сравнение с пациентами, инфицированными только HBV.

Предполагаемая средняя длительность заболевания среди обследованных пациентов от момента предполагаемого инфицирования HDV до развития ГЦК составила 15–17 лет. В исследовании, проведённом среди пациентов с ХГД, проживающих в Республике Саха (Якутия) при оценке предполагаемого срока инфицирования HDV до формирования ГЦК прошло в среднем $19,7 \pm 2,2$ года.

Быстрое течение дельта-инфекции и развитие ГЦК в Республике Тыва, возможно, связано с особыми условиями жизни населения (климатические и географические особенности, низкий социальный уровень — злоупотребление алкоголем), генетическая предрасположенность (этническая группа — тувинцы) и др. Так, по данным НИИ медико-социальных проблем и управления Республики Тыва, 60% населения злоупотребляют крепкими алкогольными напитками или курят. Быстрое прогрессирование заболевания печени на фоне потребления в большем количестве алкоголя тувинцами, вероятно, связано с особенностями расщепления токсического продукта в организме. Так, показано, что у тувинцев отсутствует один из подтипов фермента алкогольдегидрогеназа («медленная» алкогольдегидрогеназа), но при этом активно работает подтип «быстрая» алкогольдегидрогеназа, которая почти моментально превращает содержащийся в спиртном напитке этанол в ядовитый уксусный альдегид. Он в свою очередь долго

остаётся в организме, токсично действуя на все органы, в том числе и на печень.

Анализ активности заболевания печени установил, что средний уровень АЛТ составил $48 \pm 16,6$ Е/л, содержание билирубина не превышало $11,8 \pm 1,8$ мкмоль/л. Уровень альфа-фетопротеина, основного онкомаркера, был повышен только у 1 пациента с ГЦК (более 400 Ед/мл), при этом у остальных показатель был в пределах нормы (до 10 Ед/мл).

При проведении молекулярно-генетических исследований репликация вирусов гепатитов установлена в 4 из 8 случаев ГЦК: HDV RNA обнаружена у 2 пациентов, HBV DNA — у 1, репликация обоих вирусов (HBV DNA + HDV RNA) — у 1 больного. При наблюдении пациентов в динамике 1 пациентка с ГЦК и подтверждённой репликацией как HBV, так и HDV погибла вследствие кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка.

ГЦК возникает из гепатоцеллюлярных клеток паренхимы печени (первичный печёночно-клеточный РП). Опухоловеоизменённые клетки по морфологии могут напоминать нормальные гепатоциты. Опухоль может расти в виде солитарного или множественных узлов (мультицентрический рост) (рис. 4б). В связи с тем, что ГЦК чаще возникают на фоне хронических заболеваний печени, прежде всего при ЦП, в таких случаях возникновению ГЦК обычно предшествует образование гепатоцеллюлярных аде-ном, которые могут давать начало злокачественным новообразованиям [18].

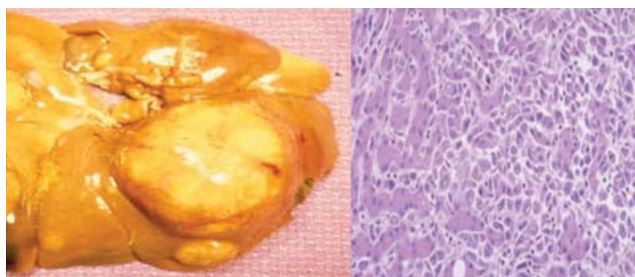


Рисунок 4а. Макро- и микроскопическая картина ГЦП [22]

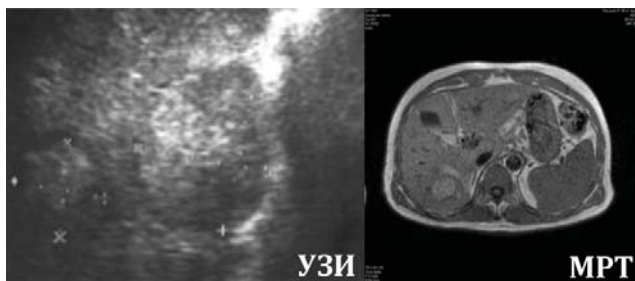


Рисунок 4б. ГЦК (данные УЗИ- и МРТ-исследований) [22]

Макроскопическая картина. ГЦК представляет собой опухоль беловато-желтоватого цвета, мягкой консистенции, часто пропитана желчью. Могут присутствовать кровоизлияния и центральный некроз в узлах. ГЦК в большинстве случаев развивается одновременно с холангиокарциномой (рис. 4а). Выделяют три морфологические формы ГЦК:

1. Узловая (нодулярная, экспансивный тип) — один или несколько узлов разного размера с чёткими границами, рассеянные в паренхиме печени. Наиболее часто развивается в непоражённой ЦП.
2. Массивная (инфильтративный тип) — крупная одиночная опухоль, обычно в правой доле печени. Встречается преимущественно в молодом возрасте.
3. Диффузная (мультифокальная, комбинированный тип) — диссеминация мелких опухолевых очагов по всей ткани печени.

В редких случаях встречается тип формирования ГЦК на ножке (до настоящего времени описано всего около 100 случаев). Развивается данная форма опухоли в основном на нижней правой доле и выступает за верхний край печени.

Гистологическая картина. Наиболее распространённой гистологической формой ГЦК является трабекулярный тип, представляющую собой высоко дифференцированную карциному с полигональными клетками, похожими на гепатоциты. Они растут в многослойной трабекуле, а прилегающие кровяные пространства выстланы эндотелием (как правило, без клеток Купфера) (рис. 4а).

Псевдоглангулярный тип ГЦК обычно встречается в сочетании с трабекулярной формой; характеризуется образованием желеподобных структур, содержащих детрит, а также желчный или жидкостный материал.

При скirrosном типе ГЦК отмечают наличие множественных депозитов склерозированной соединительной ткани, состоящих из относительно низко дифференцированных клеток.

Твёрдый тип представляет собой недифференцированную форму ГЦК. Опухолевые клетки характеризуются наличием выраженного клеточного полиморфизма, при этом трабекулярная строение ткани полностью исчезает.

В нашем исследовании диагноз ГЦК у всех больных установлен на поздней стадии заболевания — уже при наличии множественных очагов в печени (по данным УЗИ и КТ), что связано с поздней обращаемостью пациентов и отсроченной постановкой диагноза. При этом у всех пациентов ГЦК развилась

на фоне декомпенсации печёночного заболевания (ЦП класс В–С по Чайлд–Пью).

Заключение

В эндемичном регионе (Республика Тыва) хроническая дельта-инфекция преимущественно выявляется среди лиц молодого и трудоспособного возраста и характеризуется прогрессирующим течением, быстрым развитием ЦП, ГЦК. Показано, что ГЦК формируется у незначительной части больных, что обусловлено скорым формированием декомпенсированного ЦП и его осложнений (кома, кровотечение) с высокой частотой летальных исходов. Хотя большая часть доказательств, опубликованных в последние годы, свидетельствует о повышенном риске злокачественной трансформации опухоли печени при наличии HBV/HDV-инфекции, необходимы дальнейшие исследования, чтобы сделать обоснованный вывод для этого утверждения.

Ⓐ

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 288 с.
2. Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Кюрегян К.К. и др. Клинико-биохимическая и вирусологическая характеристика хронической дельта-инфекции у пациентов, проживающих в Республике Тыва // Мир вирусных гепатитов. 2011. № 2–3. С. 19–24.
3. Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Сарыглар А.А. и др. Клиническое течение и исходы хронической дельта-инфекции в эндемичном регионе (Республика Тыва) // Архивъ внутренней медицины. 2012. № 5. С. 51–56.
4. Куулар Л.Ы., Аракчаа К.Д., Оюн М.Т. Проблемы и резервы снижения смертности населения Республики Тыва. Кызыл: Изд-во НИИ медико-социальных проблем и управления Республики Тыва, 2012. С. 54.
5. Слепцова С.С., Рахманова А.Г., Бугаева Т.Т. Вирусные гепатиты В и D как основные факторы формирования цирроза и первичного рака печени в Республике Саха (Якутия) // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012. № 2. С. 109–116.
6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена», 2013. С. 288.
7. Яшина Т.Л., Фаворов М.О., Шахгильдян И.В. и др. Распространение маркёров гепатита В и дельта среди населения регионов, контрастных по уровню заболеваемости // Вопросы вирусол. 1992. № 4. С. 194–196.
8. Abbas Z., Qureshi M., Hamid S., Jafri W. Hepatocellular carcinoma in hepatitis delta: Does it differ from hepatitis B monoinfection? // Saudi J. Gastroenterol. 2012. Vol. 18. P. 18–22.
9. Ashraf S., Arya S., Parande E. et al. Anti-Delta antibody in primary hepatocellular carcinoma patients in the Gizan area of Saudi Arabia // Infection. 1986. Vol. 14. P. 250–251.
10. Beral V., Blum H., Buendia M. et al. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks in Humans / Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994. P. 223–253
11. Buti M., Horns M., Rodriquez-Frias F. et al. Clinical outcome of acute and chronic Delta hepatitis over time: along-term follow-up study // J. Viral Hepat. 2011. Vol. 18. P. 434–442.
12. Cross T., Rizzi P., Horner N. et al. The increasing prevalence of hepatitis Delta virus infection in South London // J. Med. Virol. 2008. Vol. 80. P. 277–282.
13. Farci P., Niro G. Clinical Features of Hepatitis D // Semin. Liver. Dis. 2012. Vol. 32. P. 228–236.
14. Fattovich G., Giustina V., Christensen E. et al. Influence of hepatitis Delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B // Gut. 2000. Vol. 46. P. 420–426.
15. Gomes-Gouve M., Soares M., Bensabath G. et al. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region // J. Gen. Virol. 2009. Vol. 90. P. 2638–2643.
16. Govindarajan S., Hevia F., Peters R. Prevalence of Delta antigen/antibody in B viral-associated hepatocellular carcinoma // Cancer. 1984. Vol. 53. P. 1692–1695.
17. Hashem B.E. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // Gastroenterol. 2012. Vol. 142. P. 1264–1273.
18. Huo T., Wu J., Lai C. et al. Comparison of clinico-pathological features in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma with or without hepatitis D virus superinfection // J. Hepatol. 1996. Vol. 25. P. 439–444.
19. Ji J., Sundquist K., Sundquist J. A population-based study of hepatitis D virus as a potential risk factor for hepatocellular carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. 2012. Vol. 104. P. 790–792.
20. Kew M.C. Hepatitis Delta and hepatocellular carcinoma // Vir. Hepat. Rev. 1996. Vol. 4. P. 285–290.
21. Kew M.C. Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular carcinoma: an update // J. Viral. Hepat. 2012. Vol. 20. P. 345–349.
22. Kuntz A., Kuntz H. Hepatology. Principles and practice / Springer. — 2006. — P. 906.
23. Negro F., Papotti M., Taraglio S. et al. Relationship between hepatocyte proliferation and hepatitis delta virus replication in neoplastic and non-neoplastic liver tissues // J. Viral. Hepat. 1997. Vol. 4. P. 93–98.
24. Niro G., Smedile A., Ippolito A. et al. Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: a long-term cohort study // J. Hepatol. 2010. Vol. 53. P. 834–840.
25. Raimondo G., Craxi A., Longo G. et al. Delta antigen in hepatocellular carcinoma positive for hepatitis B surface antigen // Ann. Intern. Med. 1984. Vol. 101. P. 343–344.
26. Romeo R., Del Ninno E., Rumi M. et al. A 28-year study of chronic hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma // Gastroenterol. 2009. Vol. 136. P. 1629–1638.
27. Verme G., Brunetto M., Oliver F. et al. Role of Delta virus infection in hepatocellular carcinoma // Dig. Dis. Sci. 1991. Vol. 36. P. 1134–1136.
28. Waly Raphael S., Yangde Z., Yuxi-ang C. Hepatocellular carcinoma: focus on different aspects of management // ISRN Oncol. 2012. Vol. 2012. P. 1–12.
29. Wu J., Chen T., Huang Y. et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction // Gastroenterol. 1995. Vol. 108. P. 796–802.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.