

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК Н616.36-002.+616.36-002

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА В КОГОРТЕ ВЬЕТНАМСКИХ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

^{1,2}*Н.Х.Чунг*, ^{2,3}*Д.А.Люзнов*, ³*С.Л.Николаенко*¹Медицинский и фармацевтический университет, Хошимин, Вьетнам²ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Россия³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ, Россия

© Коллектив авторов, 2018 г.

Цель исследования: дать клиничко-лабораторную характеристику больных хроническим гепатитом с ГЦК и оценить у них эффективность противовирусной терапии ХГС. Материалы и методы. В проспективном и ретроспективном исследовании проанализированы данные 1870 больных ХГС, наблюдавшихся в клинике гепатологии в г. Хошимин (Вьетнам) в 2010–2015 годах. Результаты. Средний возраст обнаружения ВГС-инфекции у больных с гепатоцеллюлярной карциномой составил $63,1 \pm 10,0$ лет, мужчины — 62,3%. ГЦК была выявлена у 9% наблюдаемых больных ХГС (159 чел.). В 58% случаев (91 чел.) ГЦК и ВГС-инфекция были диагностированы одновременно. У 91,8% больных ХГС с наличием ГЦК ВГС-инфекция впервые обнаружена в возрасте старше 50 лет. Однако у 46,1% пациентов ГЦК диагностирована на стадиях заболевания, когда возможности терапии были ограничены. Представляют интерес сравнительные результаты противовирусной терапии 86 больных ХГС, вызванного ВГС генотипа 6, из которых 11 пациентам ее назначили после химиотерапии или хирургического лечения ГЦК. Все больные получали софосбувир и рибавирин в течение 24 недель. Такая схема терапии была высокоэффективна у 98,7% больных без ГЦК в анамнезе. В то же время у больных с ГЦК в анамнезе устойчивый вирусологический ответ был достигнут в 45,5% случаев. Заключение. Наличие ГЦК, в том числе после химиотерапии или хирургического лечения, является отрицательным предиктором ответа на терапию, включающую софосбувир и рибавирин. Необходимо внедрить во Вьетнаме программы скрининга на ВГС-инфекцию для выявления больных на ранних стадиях заболевания и расширения доступа к противовирусным препаратам для терапии ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, гепатоцеллюлярная карцинома, Вьетнам.

HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN THE COHORT OF VIETNAMESE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

^{1,2}*N.H.Chung*, ^{2,3}*D.A.Lioznov*, ³*S.L.Nikolaenko*¹Medical and Pharmacy University, Ho Chi Minh, Vietnam²Saint-Petersburg Pasteur Institute, Russia³FSBEI HE I.P.Pavlov SPbMU MON, Russia

Objectives. To describe the clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and to evaluate the effectiveness of antiviral therapy in these patients. Materials and methods. This is a prospective and retrospective study. Data from 1870 patients with CHC observed in the hepatology clinic in Ho Chi Minh City (Vietnam) for the years 2010–2015 were analyzed. Results. The average age of detection of HCV infection in patients with hepatocellular carcinoma was $63,1 \pm 10,0$ years, men — 62,3%. HCC was detected in 9% of patients with chronic hepatitis C (159 people). In 58% of cases, HCC and HCV infection were diagnosed at the same time. In 91,8% patients with HCC, HCV infection was first detected at the age of over 50 years. However, in 46,1% of patients, HCC was diagnosed at stages of the disease, when the possibilities of therapy were limited. Analyzing the effectiveness of antiviral therapy, including sofosbuvir and ribavirin (in 24 weeks), showed that of 75 patients with chronic hepatitis C (genotype 6) without a history of HCC, SVR-24 was registered in 98,7% people; of 11 patients with HCC, only 5 patients (45,5%) achieved SVR-24. Conclusion. Presence of HCC, including after chemotherapy or surgical treatment, is a negative predictor of response to therapy, including sofosbuvir and ribavirin. It is

necessary to introduce in Vietnam screening programs for HCV infection to identify patients in the early stages of the disease and to expand access to antiviral drugs for HCV therapy.

Key words: chronic hepatitis C, hepatocellular carcinoma, Vietnam.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-3-108-111>

Введение. Вирус гепатита С (ВГС) является одной из ведущих этиологических причин развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1]. Несмотря на снижение распространенности ВГС-инфекции в ряде стран, благодаря профилактическим мерам и новым возможностям противовирусной терапии, предполагается, что число больных хроническим гепатитом С (ХГС) с циррозом печени и ГЦК будет увеличиваться в течение следующего десятилетия [2].

Вьетнам находится в регионе с умеренной распространенностью ХГС. Однако в стране не проводились эпидемиологические исследования национального масштаба, нет систематического скрининга лиц, подверженных риску инфицирования, а также отсутствует система наблюдения (диспансеризации) больных. Следует отметить, что доступ к противовирусной терапии у больных ХГС пока ограничен в стране.

В предыдущем исследовании нами было установлено, что во Вьетнаме у больных ХГС преобладали генотип 1 (48,8%) и генотип 6 ВГС (29,7%) [2, 3]. Почти у каждого десятого наблюдаемого больного диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома. Представляет интерес клинико-лабораторная характеристика этих пациентов.

Цель: дать клинико-лабораторную характеристику больных хроническим гепатитом с ГЦК и оценить у них эффективность противовирусной терапии ХГС.

Материалы и методы. В проспективный и ретроспективный анализ включены данные 159 больных ХГС с ГЦК. Данная выборка сформирована из когорты 1870 больных ХГС, наблюдавшихся в Клинике гепатологии в г. Хошимин (Вьетнам) в 2010–2015 годах.

Обследование пациентов, кроме рутинных лабораторных показателей, включало определение генотипа и вирусной нагрузки ВГС, генотипа интерлейкина 28b (ИЛ-28b), серологических маркеров инфекции, вызванной вирусом гепатита В.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводили на аппарате Toshiba Aplio MX фирмы Toshiba (Япония). При обнаружении ново-

образования в печени пациенту проводили компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию (с контрастным веществом) органов брюшной полости для уточнения диагноза.

Эластометрию печени не проводили, учитывая выраженные клинические проявления цирротической стадии ХГС или данные о наличии новообразования в печени.

В сравнительное исследование эффективности противовирусной терапии ХГС у больных с ГЦК включили 11 пациентов после проведения химиотерапии или хирургического лечения онкологического процесса. Больные получали в течение 24 недель софосбувир и рибавирин в стандартных дозировках: 400 мг в день и 1000 мг в день перорально соответственно (вес всех пациентов — менее 75 кг).

Использованы методы описательной, сравнительной непараметрической статистики. Анализ проводили с использованием статистического пакета SPSS 20.

Результаты и их обсуждение. Гепатоцеллюлярная карцинома была выявлена у 9% наблюдаемых больных ХГС (159 из 1870 человек). Следует отметить, что в 58% случаев (91 чел.) ГЦК и ВГС-инфекцию диагностировали одновременно. У 91,8% больных ВГС-инфекция впервые обнаружена в возрасте старше 50 лет (средний возраст $63,1 \pm 10,0$ лет). Мужчины составили 62,3% больных.

Определение генотипа ВГС выполнили 78 больным. В 60% случаев у больных ГЦК был выявлен генотип 1 ВГС и в 26% генотип 6 (рис. 1).

Как видно из данных рисунка 2, в соответствии с Классификацией тяжести печеночной недостаточности Чайлда–Пью, 14% пациентов не имели клинических проявлений цирроза печени, у остальных наблюдали разную степень выраженности цирротической стадии хронического гепатита.

Более чем у половины больных зарегистрировали очаговую форму ГЦК (64,8%), почти в трети случаев (30,8%) — многоочаговую (рис. 3). Однако, несмотря на то, что у 71,4% больных злокачественный процесс развивался на фоне компенсированного цирроза печени или даже его отсутствия, у 46,1% пациентов ГЦК диагностирована

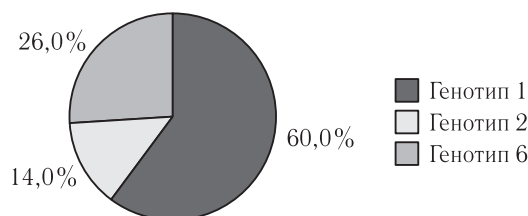


Рис. 1. Распределение больных ХГС с ГЦК по генотипам вируса гепатита С

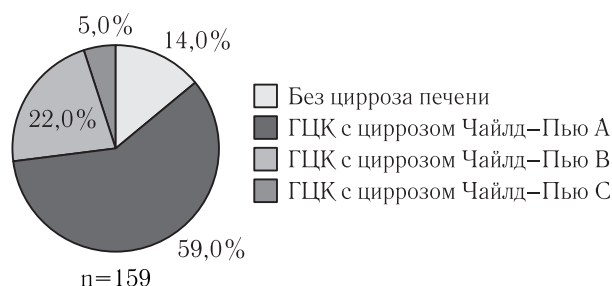


Рис. 2. Стадии цирроза печени у больных ХГС с гепатоцеллюлярной карциномой (классификация Чайлда–Пью)

на стадиях заболевания, когда возможности терапии были ограничены (рис. 4). Инфильтративная и многоочаговая формы и развитие очаговых форм на фоне декомпенсированного цирроза печени или тромбоза воротной вены не позволили провести адекватное хирургическое лечение или химиотерапию ГЦК.

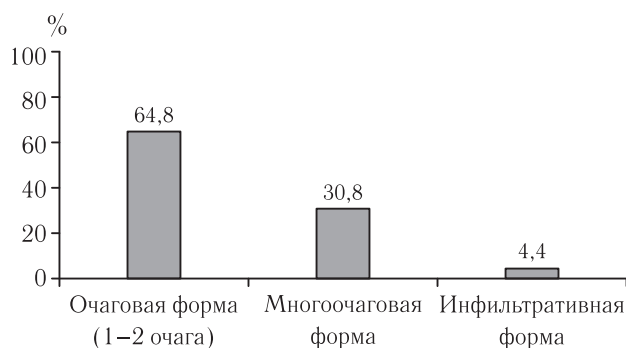


Рис. 3. Распределение больных ХГС по характеру ГЦК

Обследование на маркеры ВГВ-инфекции установило, что НВсАб были выявлены у 45,9% больных (73 чел.) и НВсАг — у 10,1% (16 чел.).

Представляют интерес сравнительные результаты эффективности противовирусной терапии 86 больных ХГС, вызванного ВГС генотипа 6, из которых 11 пациентам ее назначили после химиотерапии или хирургического лечения ГЦК. Полный курс лечения софосбувиром и рибавирином в течение 24 недель завершили 97,7% больных (84 чел.). Отменили прием препаратов двум больным на 8-й неделе лечения вследствие развития рефрактерного асцита с большим объемом жидкости. При

этом в одном случае у больного в анамнезе были ГЦК и цирроз печени стадии В по Чайлду–Пью.

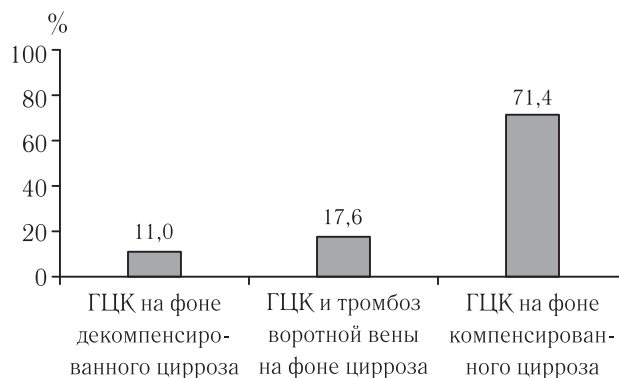


Рис. 4. Распределение больных ХГС с ГЦК по степени декомпенсации цирроза печени

Анализ данной схемы противовирусной терапии показал, что из 75 больных без ГЦК в анамнезе устойчивый вирусологический ответ на 12-й неделе после окончания терапии (УВО-12) и устойчивый вирусологический ответ на 24-й неделе после окончания терапии (УВО-24) зарегистрированы в 98,7% случаев (74 чел.) (рис. 5). Закономерно, что такая схема терапии была высокоэффективна у 100% больных без цирроза печени и ГЦК в анамнезе. В свою очередь, из 11 больных с ГЦК только 5 пациентов (45,5%) достигли УВО-24. Клинико-лабораторные характеристики пациентов, не ответивших на терапию, представлены в таблице.

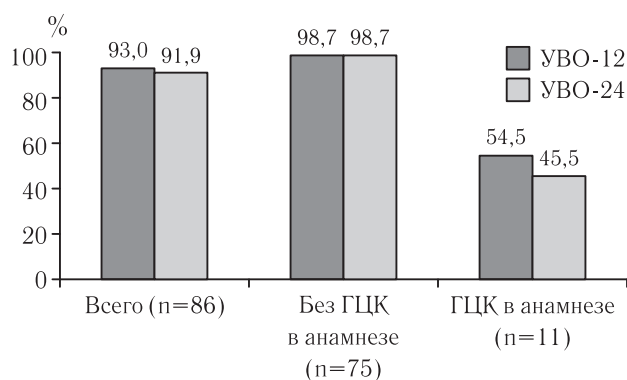


Рис. 5. Устойчивый вирусологический ответ у больных ХГС (генотип 6), получавших софосбувир и рибавирин

Заключение. Таким образом, у больных ХГС во Вьетнаме с высокой частотой выявляют ГЦК (9%), почти в половине случаев — на поздних стадиях онкологического процесса. В 58% случаев онкопатологию и ВГС-инфекцию устанавливают одновременно.

Наличие ГЦК, в том числе после химиотерапии или хирургического лечения, является отрицатель-

Таблица

Клинико-лабораторная характеристика больных, закончивших полный курс лечения софосбувиром и рибавирином и не достигших УВО-12 или УВО-24

Пол	Возраст, лет	Стадия цирроза печени по Чайлду–Пью, баллы	РНК ВГС (МЕ/мл) до лечения	ГЦК в анамнезе (лечение)	АФП* (нг/мл) до лечения	АФП (нг/мл) на 12-й неделе после лечения	Рецидив вирусемии
Мужской	59	A (5)	$4,4 \times 10^7$	Да (RFA**)	9,9	5,6	ВП**** на 24-й неделе лечения
Мужской	87	A (5)	$1,9 \times 10^7$	Да (резекция)	3,8	5,1	ВП на 12-й неделе после лечения
Мужской	56	A (5)	$1,1 \times 10^7$	Да (RFA, TACE***)	133,0	7,7	ВП на 12-й неделе после лечения
Мужской	65	C (12)	$6,2 \times 10^5$	Да (TACE – 2 раза)	126,5	58,3	ВП на 12-й неделе после лечения
Мужской	76	A (5)	$7,2 \times 10^4$	Да (резекция)	9,3	6,0	ВП на 24-й неделе после лечения

Примечание: * АФП — альфа-фетопrotein (нормальное значение — 0,6–7 нг/мл); ** RFA — радиочастотная абляция; *** TACE — трансартериальная химиоэмболизация; **** ВП — вирусологический прорыв.

ным предиктором ответа на терапию, включающую софосбувир и рибавирин.

Приведенные нами данные подчеркивают необходимость внедрения во Вьетнаме прог-

рамм скрининга на ВГС-инфекцию для выявления больных на ранних стадиях заболевания и расширения доступа к противовирусной терапии ХГС.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Goossens N., Hoshida Y. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clin. Mol. Hepatol.*, 2015, Vol. 21, No. 2, pp. 105–114.
- Aghemo A. Estimating HCV disease burden. *J. Viral Hepatitis*, 2015, Vol. 3, No. 22, pp. 1–3.
- Лиюзов Д.А., Чунг Н.Х., Николаенко С.Л., Трунг Т.Б., Лан Ф.Т., Фонг Н.З. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С во Вьетнаме, на примере гепатологической клиники г. Хошимин // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 4. С. 72–78. [Lioznov D.A., Chung N.Kh., Nikolaenko S.L., Trung T.B., Lan F.T., Fong N.Z. Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C in Vietnam, using the example of the hepatology clinic in Ho Chi Minh City. *Journal of Infectology*, 2016, Vol. 8, No. 4, pp. 72–78 (In Russ.)].

Статья поступила 09.07.2018 г.

Контактная информация: Чунг Нгуен Хыу, e-mail: chung43@mail.ru

Коллектив авторов:

Чунг Нгуен Хыу — очный аспирант ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; ассистент кафедры внутренних болезней Медицинского и фармацевтического университета, Хошимин, Вьетнам, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, e-mail: chung43@mail.ru; Лиознов Дмитрий Анатольевич — д.м.н., зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; в.н.с. ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8, (812) 338-70-58, e-mail: dlioznov@yandex.ru; Николаенко Светлана Леонидовна — к.м.н., с.н.т. лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8, (812) 338-70-58, e-mail: nikolaenkos@yandex.ru.