



Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров)

М.В. Маевская^{1*}, М.С. Новрузбеков², И.М. Боровков¹, Д.Г. Трофимова¹,
М.С. Жаркова¹, В.Д. Луньков³, К.Н. Луцык², О.Д. Олисов²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

³ ООО «Клиники Чайка», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: проанализировать тенденции в изменении профиля пациентов с заболеваниями печени и особенности развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) на опыте двух специализированных медицинских центров.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ документации гепатологических пациентов, обратившихся в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета в 2013, 2014 и 2017 годах (всего 2459 пациентов); число пациентов с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) составило 651, с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) — 590, с алкогольной болезнью печени (АБП) — 66, с аутоиммунными заболеваниями печени — 416, с циррозом печени (ЦП) любой этиологии — 407, другие заболевания печени — 329. Проведен ретроспективный анализ медицинских документов пациентов с ГЦР, находившихся на обследовании и лечении в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период с 2008 по 2017 год ($n = 86$).

Результаты. Соотношение пациентов с ХГС и ХГВ за 2013–2017 годы значительно изменилось — наблюдалось почти двукратное снижение количества обратившихся пациентов с ХГС (210 пациентов в 2013 г. и 141 пациент в 2017 г.) и увеличение числа пациентов с ХГВ (20 пациентов в 2013 г. и 45 пациентов в 2017 г.). Выявлено почти двукратное повышение общего количества пациентов с НАЖБП (163 пациента в 2013 г. и 276 пациентов в 2017 г.). Количество пациентов с АБП увеличилось с 12 пациентов в 2013 г. до 31 пациента в 2017 г. Доля пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени в общей структуре обратившихся в отделение пациентов составила 20 % в 2013 г., 13,6 % в 2014 г. и 10,8 % в 2017 г. Отмечено почти двукратное снижение количества пациентов с алкогольным ЦП и ЦП, ассоциированным с HBV (73 и 17 пациентов в 2013 г. и 38 и 6 пациентов в 2017 г. соответственно) и заметное увеличение числа больных AI ЦП и ЦП, ассоциированным с HCV (6 и 51 пациент в 2013 г. и 26 и 75 пациентов в 2017 г. соответственно). При анализе пациентов с ГЦР соотношение мужчин и женщин составило 3:1 (64 мужчины и 22 женщины), медиана возраста — 54,5 года (МКИ, 48–59). Медиана времени с момента установления хронического заболевания печени до обнаружения ГЦР составила 7,5 года (МКИ, 3–14,5). В 86 % случаев развитию ГЦР предшествовал цирроз печени (Child-Pugh A: $n = 24$; Child-Pugh B: $n = 30$; Child-Pugh C: $n = 20$), в 14 % — хронический гепатит. Вирусные поражения печени были ведущей причиной развития ГЦР в 79 % ($n = 68$), АБП — в 4 % ($n = 3$), НАЖБП — в 1 % ($n = 1$), АИГ — в 1 % ($n = 1$). В 10 % ($n = 9$) наблюдалось сочетанное поражение печени, в 5 % ($n = 4$) о предшествующем заболевании печени известно не было. Самая высокая пятилетняя выживаемость (100 %) выявлена в группе пациентов, получавших противовирусную терапию (ПВТ) до и после трансплантации печени.

Выводы. За медицинской помощью чаще стали обращаться пациенты с НАЖБП, АБП, ХГВ; увеличилось число пациентов с аутоиммунным ЦП и ЦП, ассоциированным с хронической инфекцией вирусом гепатита С (HCV). На основании анализа тенденций в структуре пациентов с ГЦР можно сделать вывод о том, что главной предпосылкой развития рака служит хроническая инфекция HCV и HBV. Трансплантация печени — наиболее эффективный метод лечения ГЦР. Проведение ПВТ до и после трансплантации печени позволяет добиться статистически значимого повышения пятилетней посттрансплантационной выживаемости больных ГЦР с ХГС.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак, трансплантация печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Маевская М.В., Новрузбеков М.С., Боровков И.М., Трофимова Д.Г., Жаркова М.С., Луньков В.Д., Луцык К.Н., Олисов О.Д. Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(2):58–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67>

Structure of Patients with Hepatocellular Cancer (Data Analysis from Two Specialised Centres)

Marina V. Mayevskaya^{1,*}, Murad S. Novruzbekov², Ivan M. Borovkov¹, Darya G. Trofimova¹, Maria S. Zharkova¹, Valery D. Lunkov³, Konstantin N. Lutsyk², Oleg D. Olisov²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

³ OOO Chaika Clinics, Moscow, Russian Federation

Aim. To identify trends in the structure of patients with liver diseases, in particular hepatocellular cancer (HCC), by analysing the experience of two specialised medical centres.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of hepatological patients who sought medical treatment at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Sechenov University in 2013, 2014 and 2017 (total 2459 patients) was carried out. The number of patients with chronic viral hepatitis (CVH) was 651, with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) — 590, with alcoholic liver disease (ALD) — 66, with autoimmune liver diseases — 416, with liver cirrhosis (LC) of any etiology 407, other liver diseases — 329. A retrospective analysis of the medical records of patients with HCC who were examined and treated at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine in the period from 2008 to 2017 ($n = 86$) was carried out.

Results. The ratio of patients with chronic hepatitis C and B in 2013–2017 significantly changed. An almost twofold decrease in the number of patients with chronic hepatitis C (210 patients in 2013 and 141 patients in 2017) and an increase in the number of patients with chronic hepatitis B (20 patients in 2013 and 45 patients in 2017) was observed. An almost twofold increase in the total number of NAFLD patients was detected (163 patients in 2013 and 276 patients in 2017). The number of ALD patients increased from 12 patients in 2013 to 31 patients in 2017. The proportion of patients with autoimmune liver diseases in the overall structure of patients who applied to the department was 20 % in 2013, 13.6 % in 2014 and 10.8 % in 2017. An almost twofold decrease in the number of patients with alcoholic LC and LC associated with HBV was observed (73 patients and 17 patients in 2013 and 38 patients and 6 patients in 2017, respectively) as well as a noticeable increase in the number of patients with alcoholic LC and LC associated with HCV (6 patients and 51 patients in 2013 and 26 patients and 75 patients in 2017, respectively). In the analysis of HCC patients, the ratio of men to women was 3:1 (64 men and 22 women), the median age was 54.5 years (IQR 48–59). The median time from the establishment of chronic liver disease to the detection of HCC was 7.5 years (IQR 3–14.5). In 86 % of cases, the HCC development was preceded by cirrhosis (Child-Pugh A: $n = 24$; Child-Pugh B: $n = 30$; Child-Pugh C: $n = 20$), in 14 % — by chronic hepatitis. Viral liver lesions were the leading cause of HCC in 79 % ($n = 68$), ALD in 4 % ($n = 3$), NAFLD in 1 % ($n = 1$), AIH in 1 % ($n = 1$). In 10 % ($n = 9$), a combined liver lesion was observed, in 5 % ($n = 4$), no previous liver disease was known. The highest five-year survival rate (100 %) was found in the group of patients who received antiviral therapy (AVT) before and after liver transplantation.

Conclusions. NAFLD, ALD, and chronic hepatitis B patients began to seek medical help more frequently. An increase in the number of patients with autoimmune LC and LC associated with chronic hepatitis C virus (HCV) infection was observed. The conducted analysis of trends in the structure of HCC patients showed that chronic HCV and HBV infection is the main prerequisite for the development of cancer. Liver transplantation is the most effective treatment for HCC. AVT before and after liver transplantation allows a statistically significant increase in the five-year post-transplant survival of HCC patients with chronic hepatitis C to be achieved.

Keywords: chronic liver diseases, cirrhosis, hepatocellular cancer, liver transplantation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Mayevskaya M.V., Novruzbekov M.S., Borovkov I.M., Trofimova D.G., Zharkova M.S., Lunkov V.D., Lutsyk K.N., Olisov O.D. Structure of Patients with Hepatocellular Cancer (Data Analysis from Two Specialised Centres). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(2):58–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67>

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — наиболее частое новообразование среди первичных злокачественных опухолей печени. В преобладающем большинстве случаев он возникает на фоне таких заболеваний, как цирроз и гепатит различной этиологии, алкогольная болезнь печени (АБП) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Ежегодно во всем мире регистрируется до 800 000 случаев летальных исходов от рака печени, что определяет социально-экономическую значимость данного заболевания для здравоохранения [1]. Высокие показатели смертности объясняются поздней диагностикой в связи с длительным бессимптомным течением ГЦР, отсутствием патогномо-

ничных симптомов, поздней манифестацией и наличием фоновых «маскирующих» заболеваний [2].

Большинство пациентов обращается в клинику на поздних стадиях болезни, когда размеры первичной опухоли превышают 2 см и средняя продолжительность жизни после верификации диагноза составляет от 6 до 20 месяцев [3–5].

Сложности ранней диагностики ГЦР и неблагоприятный прогноз для пациентов с поздно начатым лечением ориентируют медицинское сообщество на поиск не только новых лекарственных препаратов, но и эффективных способов профилактики данного заболевания, а также совершенствование методов скрининга. Особенно важной представляется

работа врачей первичного звена оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями печени, своевременное направление их на проведение визуальной диагностики, в частности скринингового ультразвукового исследования. Отсутствие единой статистической базы по ГЦР и отдельным нозологическим формам при заболеваниях печени усложняют истинное понимание проблемы.

Цель настоящей работы — проанализировать современные тенденции в изменении профиля пациентов с заболеваниями печени и особенности развития ГЦР на опыте двух специализированных медицинских центров в период с 2004 по 2017 год.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ проведен в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета (директор клиники — академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин) и в Московском городском центре трансплантации печени на базе НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (директор — академик РАН, профессор М.Ш. Хубутя).

Изучена документация пациентов, обратившихся в клинику им. В.Х. Василенко в 2013, 2014 и 2017 годах (всего 2459 пациентов), и проведено сравнение их количества по нозологическим формам в каждом временном интервале. Согласно этиологии заболевания печени пациенты были разделены следующим образом: хронический вирусный гепатит (ХВГ), $n = 651$; неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), $n = 590$; алкогольная болезнь печени (АБП), $n = 66$; аутоиммунные заболевания печени, $n = 416$; цирроз печени (ЦП) любой этиологии, $n = 407$; другие заболевания печени, $n = 329$. Диагноз каждому пациенту был установлен на основании критериев, принятых в повседневной клинической практике. В группе ХВГ изучено изменение в количестве обратившихся больных с хроническим гепатитом С ((ХГС), $n = 556$) и хроническим гепатитом В ((ХГВ), $n = 95$); в группе аутоиммунных заболеваний печени — больных аутоиммунным гепатитом ((АИГ), $n = 156$), первичным билиарным холангитом (ПБХ), по старой терминологии — первичный билиарный цирроз печени ($n = 231$), первичным склерозирующим холангитом ((ПСХ), $n = 29$); в группе ЦП — больных аутоиммунным ЦП ((АИ ЦП), $n = 39$), алкогольным ЦП ($n = 165$), ЦП, ассоциированным с вирусом гепатита С ((НСV) $n = 169$), ЦП ассоциированным с вирусом гепатита В ((НВV), $n = 34$).

Проанализированы пациенты с ГЦР, находившиеся на обследовании и лечении в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период с 2008 по 2017 год ($n = 86$). Единственным критерием включения был установленный диагноз ГЦР. Были изучены демографические характеристики пациентов (пол, возраст), этиология фонового

хронического заболевания печени (табл. 1), морфофункциональная характеристика заболевания печени (цирроз, гепатит), характеристики опухолевого процесса (количество, размер и локализация очагов, вовлеченность крупных сосудов, наличие региональных и отдаленных метастазов), вид оперативного вмешательства, а также вид и сроки проведения противовирусной терапии, если такая имела место

Статистическая обработка проводилась при помощи Microsoft Excel 2011 и программного пакета SPSS V.25.0. Для анализа доли пациентов с различными заболеваниями использовался метод относительных величин. Для описания выборочного распределения больных ГЦР использовались непараметрические данные. Результаты обработки данных представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (МКИ). Качественные характеристики выборки представлены в виде таблицы частот. Сравнение между двумя независимыми группами по номинальным признакам проводилось с помощью критерия χ^2 . При сравнении двух независимых выборок с непрерывными данными применялся U -критерий Манна — Уитни. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана — Майера с определением значимости по критерию Log Rank.

Результаты

При оценке распределения пациентов с заболеваниями печени по базе данных отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета были получены следующие результаты.

Общая доля **вирусных гепатитов** среди всех заболеваний составила по состоянию на 2017 год около 20 %, что несколько меньше показателей предыдущих годов (25,9 % в 2013 г., 24,8 % в 2014 г.). Однако соотношение пациентов с ХГС и ХГВ за эти годы значительно изменилось — наблюдалось почти двукратное снижение количества обратившихся пациентов с ХГС и аналогичное увеличение числа пациентов с ХГВ. В 2013 г. в Клинику им. В.Х. Василенко по поводу ХГС обратились 210 пациентов, в 2014 г. — 205 пациентов, в 2017 г. — 141 пациент, а по поводу ХГВ — 20, 30 и 45 пациентов соответственно. Графически эти показатели представлены на рисунке 1.

Анализ медицинской документации показал почти двукратное повышение как доли, так и общего количества пациентов с НАЖБП в период с 2013 по 2017 год. В 2013 г. в отделение гепатологии обратились 163 человека с данным заболеванием, в 2014 и 2017 гг. — 151 и 276 человек соответственно (рис. 2).

Можно говорить о более чем двукратном увеличении обращений количества пациентов с АБП в 2017 г. в сравнении с 2013 г. Диагноз АБП

Таблица 1. Распределение пациентов с ГЦР согласно этиологическому фактору хронического диффузного заболевания печени, на фоне которого развилась опухоль

Table 1. HCC patient distribution according to the etiological factor of the background chronic diffuse liver lesion

Этиологический фактор хронического диффузного заболевания печени, на фоне которого сформировался ГЦР Etiological factor of the background chronic diffuse liver lesion in the development of HCC	n (%)
Вирусы гепатитов Hepatitis viruses	68 (79)
• HCV	49 (72)
• HBV	9 (13)
• HBV + HDV	8 (12)
• HBV + HDV + HCV	2 (3)
АБП ALD	3 (4)
НАЖБП NAFLD	1 (1)
АИГ AIH	1 (1)
Неизвестна Unknown	4 (5)
Смешанная Combined	9 (10)

Примечание: HBV – вирус гепатита В; HCV – вирус гепатита С; HDV – вирус гепатита дельта; АБП – алкогольная болезнь печени; АИГ – аутоиммунный гепатит; НАЖБ – неалкогольная жировая болезнь печени.

Note: HBV – hepatitis B virus; HCV – hepatitis C virus; HDV – hepatitis delta virus; ALD – alcoholic liver disease; AIH – autoimmune hepatitis; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease.

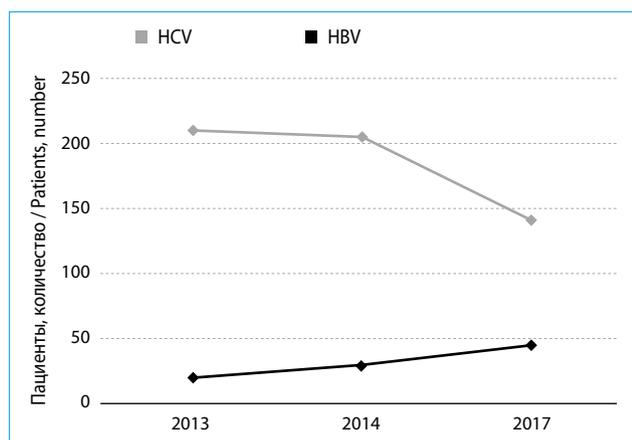


Рис. 1. Динамика количества пациентов с хроническими вирусными гепатитами, обратившихся в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета

Fig. 1. Dynamics of the number of patients with chronic viral hepatitis treated at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Sechenov University

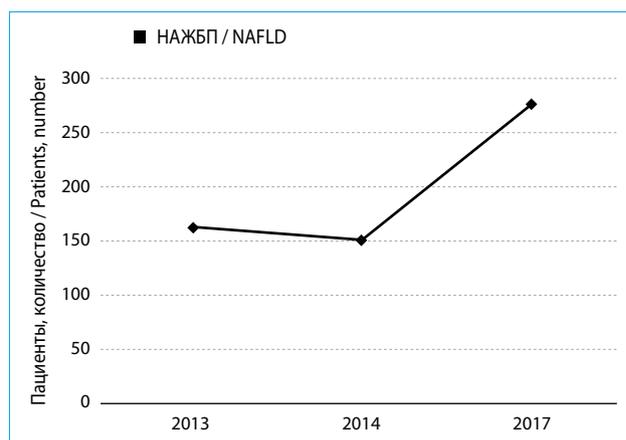


Рис. 2. Динамика количества пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, обратившихся в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета

Fig. 2. Dynamics of the number of patients with non-alcoholic fatty liver disease treated at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Sechenov University

в 2013 г. был установлен 12 пациентам, в 2014 г. – 23 пациентам, в 2017 г. – 31 пациенту (рис. 3).

Доля пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (АИГ, ПБХ, ПСХ) в общей структуре обратившихся в отделение пациентов составила 20 %

в 2013 г., 13,6 % в 2014 г. и 10,8 % в 2017 году соответственно. Таким образом, этот показатель за 4 года снизился в 2 раза. Число больных с АИГ в 2013 г. составило 68, в 2014 и 2017 гг. – 53 и 26 человек соответственно; число больных с ПБЦ в 2013, 2014

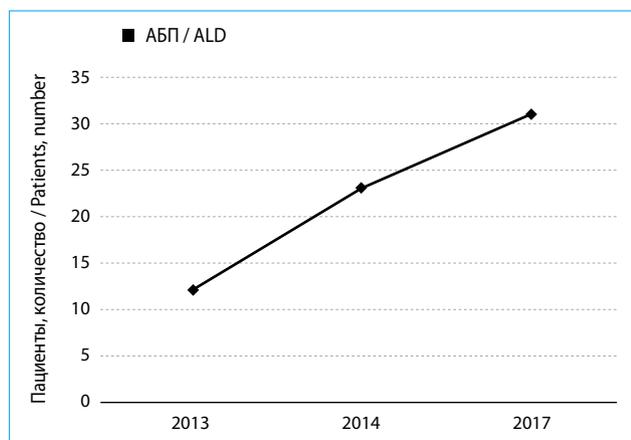


Рис. 3. Динамика количества пациентов с алкогольной болезнью печени, обратившихся в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета

Fig. 3. Dynamics of the number of patients with alcoholic liver disease treated at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Sechenov University

и 2017 гг. составило 100, 67 и 64 человека соответственно; с ПСХ — 6 человек в 2013 г., 9 и 6 человек в 2014 и 2017 гг. соответственно (рис. 4).

Цирроз печени (ЦП) представляет собой одну из наиболее серьезных проблем гепатологии, это финальная стадия заболеваний печени вне зависимости от этиологического фактора. Именно пациенты с ЦП — группа высокого риска развития потенциально смертельных осложнений и ГЦР, что подтверждает необходимость более пристального контроля заболеваемости в популяции. В течение всего исследуемого периода, несмотря на некоторые колебания, доля пациентов с ЦП оставалась почти неизменной и составляла около 20 % (2013 г. — 19,6 %, 2014 г. — 15,7 %, 2017 г. — 18,9 %). Мы проанализировали структуру пациентов с ЦП согласно этиологическим факторам и разделили их на следующие подгруппы: алкогольный цирроз печени, аутоиммунный цирроз печени (результат длительного течения аутоиммунного гепатита), вирусный цирроз печени вследствие хронического инфицирования HBV, HDV и HCV. Было выявлено почти двукратное снижение количества пациентов с алкогольным ЦП и ЦП, ассоциированным с HBV, и заметное увеличение числа больных АИ ЦП и ЦП, ассоциированным с HCV (рис. 5).

Таким образом, можно сделать вывод, что при одинаковом количестве обратившихся в отделение гепатологии Клиники им. В.Х. Василенко пациентов в год (около 800 человек) профиль их изменился: увеличилось число пациентов с ЦП, ассоциированным с хронической инфекцией HCV, уменьшилось число пациентов с ЦП, ассоциированным с хронической инфекцией HBV, уве-

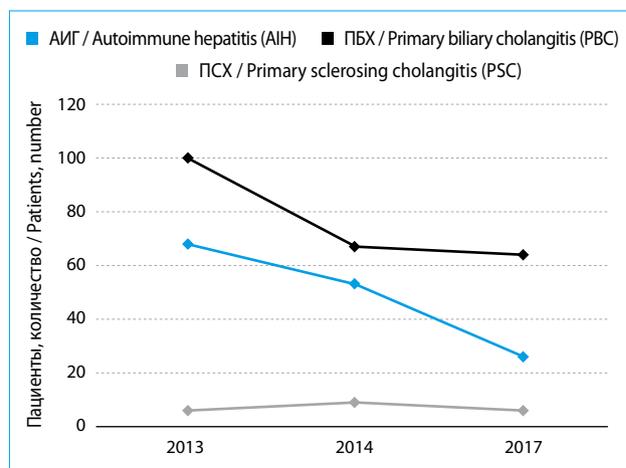


Рис. 4. Динамика количества пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени, обратившихся в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета

Fig. 4. Dynamics of the number of patients with autoimmune liver diseases treated at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Sechenov University

личилось число пациентов с аутоиммунным ЦП, уменьшилось число с алкогольным ЦП.

Соотношение мужчин и женщин с ГЦР, находившиеся на обследовании и лечении в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, составило 3:1 (64 мужчины и 22 женщины), медиана возраста — 54,5 года (МКИ, 48–59). Медиана времени с момента установления хронического заболевания печени до обнаружения ГЦР составила 7,5 года (МКИ, 3–14,5).

В 86 % случаев развитию ГЦР предшествовал цирроз печени (Child-Pugh A $n = 24$; Child-Pugh B $n = 30$; Child-Pugh C $n = 20$), в 14 % — хронический гепатит (рис. 6).

Соотношение пациентов с ГЦР по предшествующему морфофункциональному состоянию печени: 86 % ($n = 74$) — ЦП, 14 % ($n = 12$) — хронический гепатит.

При оценке этиологии хронических диффузных заболеваний печени, на фоне которых у пациентов развился ГЦР, большинство пациентов (79 %, $n = 68$) имели ХВГ, из них 49 человек были инфицированы HCV (72 %), 9 — HBV (13 %), 8 — HBV + HDV (12 %), 2 — HBV + HDV + HCV (3 %). АБП диагностирована у 3 пациентов (4 %), НАЖБП — только у 1 пациента (1 %), АИГ также был диагностирован только у 1 пациента (1 %). У 4 пациентов этиология заболевания осталась неуточненной (5 %), 9 пациентов имели сочетание нескольких этиологических факторов (10 %) (см. табл. 1).

Вирусные поражения печени были ведущей причиной развития ГЦР в 79 % ($n = 68$), АБП — в 4 % ($n = 3$), НАЖБП — в 1 % ($n = 1$), АИГ — в 1 % ($n = 1$). Помимо этого, в 10 % ($n = 9$) наблюда-

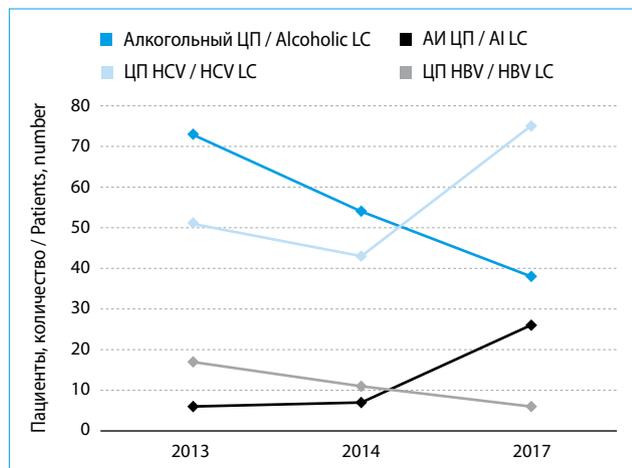


Рис. 5. Динамика количества пациентов с циррозом печени, обратившихся в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета

Примечание: В 2013 г. в Клинику обратились 73 пациента с алкогольным циррозом, в 2014 г. — 54, в 2017 г. — 38. В 2013 г. в Клинику обратились 6 пациентов с аутоиммунным циррозом, в 2014 и 2017 гг. — 7 и 26 соответственно. В 2013 г. в Клинику обратился 51 пациент с ЦП, ассоциированным с HCV, в 2014 и 2017 гг. — 43 и 75; с ЦП, ассоциированным с HBV, — 17, 11 и 6 человек соответственно.

Fig. 5. Dynamics of the number of patients with liver cirrhosis treated at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Sechenov University

Note: In 2013, 2014 and 2017, the number of patients with alcoholic cirrhosis seeking medical treatment at the Clinic comprised 73, 54 and 38 people, respectively. 6 patients with autoimmune cirrhosis were treated at the Clinic in 2013, with this figure rising to 7 and 26 patients in 2014 and 2017, respectively. The number of patients with HCV associated liver cirrhosis was 51, 43 and 75 patients in 2013, 2014 and 2017, respectively. In 2013, 2014 and 2017, the number of patients with HBV associated liver cirrhosis was 17, 11 and 6 people, respectively.

лось сочетанное поражение печени. В 5 % ($n = 4$) о предшествующем заболевании печени известно не было (см. табл. 1).

В большинстве случаев поражение печени было монолобарным (73 %, $n = 58$), количество очагов — менее 3 (81 %, $n = 57$), максимальный размер очага — 5 (МКИ, 3–8) мм. Инвазия опухоли в крупные сосуды наблюдалась в 6 % ($n = 5$), тромбоз воротной вены — в 12 % ($n = 10$). В 9 % ($n = 8$) наблюдались метастазы в регионарные лимфатические узлы. У 18 пациентов были обнаружены отдаленные метастазы, преимущественно в легкие — 39 % ($n = 7$) и кости — 17 % ($n = 3$).

При анализе проводимого лечения ГЦР было выделено 2 основных направления: 1) хирургическое — трансплантация печени ($n = 75$, 87 %) и резекция печени ($n = 12$, 14 %); 2) локорегионарная терапия — инъекция этанола ($n = 14$, 16 %),

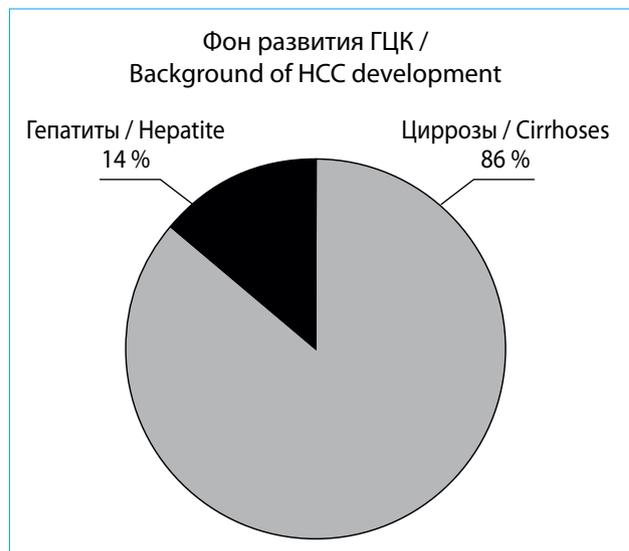


Рис. 6. Морфофункциональное состояние печени, предшествующее развитию ГЦР ($n = 86$)

Fig. 6. Morpho-functional condition of the liver preceding HCC development ($n = 86$)

химиоэмболизация ($n = 14$, 16 %), термоабляция ($n = 4$, 5 %), радиочастотная абляция ($n = 9$, 10 %).

Для анализа распределения пациентов в зависимости от сроков, схемы и исхода противовирусной терапии (ПВТ) (см. табл. 2), были сформированы 4 группы пациентов:

- группа 1: пациенты, не проходившие ПВТ ни до, ни после лечения ГЦР;
- группа 2: пациенты, проходившие ПВТ до лечения ГЦР;
- группа 3: пациенты, проходившие ПВТ после лечения ГЦР;
- группа 4: пациенты, проходившие ПВТ до и после лечения ГЦР.

При сравнительном анализе летальности были выявлены статистически значимые отличия между сравниваемыми группами. На рисунке 7 представлены кривые Каплана — Майера для каждой группы больных.

После проведения радикального лечения больных ГЦР 5-летняя выживаемость составила для 1-й группы — 50 %, для 2-й группы — 62 %, для 3-й группы — 100 %, для 4-й группы — 85 %. Таким образом, было выявлено достоверное улучшение прогноза у пациентов, которым помимо оперативного лечения проводилась также противовирусная терапия.

На основании анализа тенденций в структуре пациентов с ГЦР можно сделать вывод о том, что главной предпосылкой развития рака служит хроническая инфекция HCV и HBV. Чаще всего до манифестации ГЦР проходит 7,5 года, однако скорость развития данного заболевания во многом зависит от характера и степени выраженности предшествующей патологии. Трансплантация печени служит наиболее эффективным методом

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от сроков и исхода противовирусной терапии
Table 2. Patient distribution depending on the terms and outcome of antiviral therapy

Пациенты Patients	n (%)	Устойчивый вирусологический ответ (УВО) Persistent viral response (PVR)
Группа 1: пациенты, не проходившие ПВТ ни до, ни после лечения ГЦР Group 1: no AVT before and after HCC therapy		
ХГС chronic hepatitis C	8	0
Группа 2: пациенты, проходившие ПВТ до лечения ГЦР Group 2: AVT before HCC therapy		
ХГС chronic hepatitis C	19	7
Группа 3: пациенты, проходившие ПВТ после лечения ГЦР Group 3: AVT after HCC therapy		
ХГС chronic hepatitis C	9	6
Группа 4: пациенты, проходившие ПВТ до и после лечения ГЦР Group 4: AVT before and after HCC therapy		
ХГС chronic hepatitis C До хирургического лечения Before surgery	10	1
ХГС chronic hepatitis C После хирургического лечения After surgery	10	9

лечения ГЦР. Правильно подобранная схема ПВТ позволяет добиться статистически значимого повышения пятилетней посттрансплантационной выживаемости больных ГЦР с ХГС. Для этого с помощью противовирусных препаратов необходимо обеспечить достижение УВО в предтрансплантационном периоде, профилактику вирусного поражения трансплантата во время операции и терапию рецидива инфекции в постоперационном периоде.

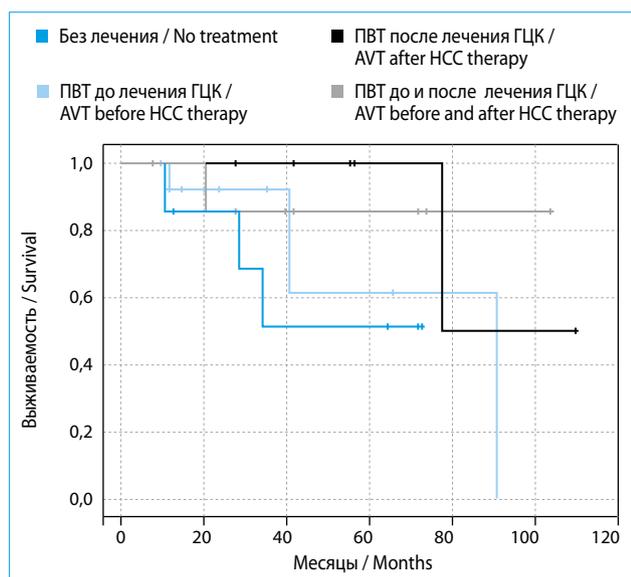


Рис. 7. Сравнительная выживаемость пациентов с ГЦР в зависимости от лечения

Fig. 7. Comparative survival of HCC patients depending on treatment

Обсуждение

Полученные в ходе исследования данные сигнализируют об изменении «типичной» картины пациента с патологией печени. Все чаще за медицинской помощью стали обращаться люди, страдающие заболеваниями, ранее встречавшимися в популяции достаточно редко. При этом подобные изменения коснулись не только распространенных вирусных гепатитов и циррозов, но и редких аутоиммунных заболеваний печени. Так, например, если раньше при подозрении на вирусный гепатит в 90 % обнаруживались маркеры вируса гепатита С (в 2014 г.: 210 пациентов с HCV; 20 пациентов с HBV), то в последние годы данное соотношение значительно изменилось, и практически треть случаев составляет HBV (в 2017 г.: 141 пациент с HCV; 45 пациентов с HBV).

Вирусные гепатиты. Несмотря на схожесть клинического течения ХВГ существует ряд важных для эпидемиологии различий — превалирующий путь передачи вируса и эндемичные регионы. Так, HBV, в отличие от HCV, чаще всего передается половым и перинатальным путем (от матери к ребенку), в то время как HCV — преимущественно при внутривенном введении наркотических средств и контакте с кровью [6]. Однако особенное значение в рамках нашего исследования имеют территориальные особенности распространенности [6]. В связи с этим мы считаем, что изменение заболеваемости вирусными гепатитами в РФ может быть связано с двумя факторами:

1) улучшение административных мер по маршрутизации пациентов в Москве и РФ и повышение социальной настороженности населения в отношении вирусных гепатитов, что способствует снижению заболеваемости;

2) легальный и нелегальный приток в Москву и регионы граждан стран Восточной Азии, эндемичных по HBV, что объясняет соответствующее увеличение количества пациентов с данным заболеванием.

Неалкогольная болезнь печени. Описанное почти двукратное повышение как доли, так и общего количества пациентов с НАЖБП можно связать с двумя возможными причинами.

1. Характер питания, в том числе снижение качества потребляемых продуктов питания и повышение их стоимости. В исследовании, проведенном Всероссийским центром изучения общественного мнения (ВЦИОМ), показано, что более 70 % опрошенных обратило внимание на заметное повышение цен на мясо (79 %) и молочные продукты (72 %) [7]. В то же время около половины населения, по данным другого исследования ВЦИОМ, считает свое питание неправильным [8]. К сожалению, если придерживаться данного варианта как основного, то в скором времени можно ожидать скачок заболеваемости циррозом и ГЦР. Большую роль в развитии НАЖБП играет диетический фактор: растет потребление продуктов, способствующих развитию этого заболевания. Особенности национальных кухонь наслаиваются на эффект глобализации, что приводит к широкому употреблению фастфуда и других «нездоровых» продуктов.

2. Улучшение диагностических механизмов и более тщательное ведение медицинской статистики.

Алкогольная болезнь печени. Почти двукратное увеличение количества больных АБП мы связываем со значительным уровнем употребления спиртных напитков, а также спиртосодержащих жидкостей, что усугубляется ухудшением экономической ситуации [9].

Аутоиммунные болезни печени. Снижение количества пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени мы связываем с увеличением качества и доступности иммуносупрессивных и иммуномодулирующих препаратов. Данное объяснение является гипотезой и требует отдельного изучения.

Вирусные циррозы. Анализ пациентов с вирусным циррозом требует особого внимания: число больных циррозом печени, ассоциированным с HCV, увеличилось вдвое за анализируемый интервал времени, число больных циррозом печени, ассоциированным с HBV, напротив, снижается. При этом соотношение пациентов с вирусными гепатитами изменяется обратным образом. Подобное изменение соотношения пациентов с вирусным циррозом может быть связано с особенностями профиля гепатологического отделения Клиники имени В.Х. Василенко. Для определения точных

причин требуется продолжение эпидемиологических и клинических исследований в нашей стране.

Аутоиммунный и алкогольный циррозы печени. Изменения, выявленные при тщательном анализе документации (снижение общего количества АИ заболеваний на фоне увеличения как доли, так и количества пациентов с АИ ЦП и снижение числа обращений с алкогольным циррозом на фоне увеличения количества пациентов алкогольным гепатитом), не нашли у нас достоверного объяснения, что, как и в случае с вирусными циррозами, демонстрирует необходимость более детального изучения эпидемиологии.

Проведенная работа по изучению зависимости 5-летней выживаемости пациентов с ГЦР от схемы назначаемой терапии противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) продемонстрировала наибольшую эффективность (5-летняя выживаемость — 100 %) в группе, принимавшей ПППД только после трансплантации печени. Тем не менее группа пациентов, принимавших ПППД и до, и после операции (5-летняя выживаемость — 85 %), показала наилучшие результаты лечения при более длительных сроках: пациенты, перешагнувшие рубеж в 5 лет, демонстрировали 100 % выживаемость на протяжении 8,3 года. Подобные результаты мы объясняем тем, что снижение вирусной нагрузки до пересадки органа и профилактическая элиминация вируса из крови в посттрансплантационный период обеспечивают максимальное снижение виремии, предотвращают рецидив ХГС и тем самым уменьшают риск рецидива ГЦР. Назначение именно этой схемы применения ПППД признано на данный момент наиболее целесообразным и эффективным. Мы поддерживаем позицию шведских гепатологов, опубликовавших в 2016 г. рекомендации по лечению хронического вирусного гепатита С, в которые они включили назначение ПППД как до трансплантации печени, так и после [10].

Заключение

Все вышеописанные заболевания, вне зависимости от их распространенности в популяции, выступают предикторами повышенного риска развития злокачественных новообразований печени. В связи с этим снижение распространенности одной формы патологии на фоне преобладания другой может означать изменение ведущего этиологического фактора развития ГЦР. Однако, согласно полученным результатам, ведущими причинами развития ГЦР все так же остаются циррозы различной этиологии (86 %) и хроническое инфицирование вирусом гепатита С (72 %), что свидетельствует о преобладании роли именно данных заболеваний в патогенезе гепатоцеллюлярного рака. Назначение ПППД как до трансплантации печени, так и после трансплантации достоверно улучшает выживаемость пациентов с ХГС и ГЦР.

Литература / References

1. *Akinyemi T., Abera S., Ahmed M., et al.* Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683–91. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3055
2. *Kumagi T., Hiasa Y., Hirschfield G.M.* Hepatocellular carcinoma for the non-specialist. *BMJ.* 2009;339:b5039. DOI: 10.1136/bmj.b5039
3. *Тихонов И.Н., Павлов Ч.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Современные подходы к скринингу и ранней диагностике гепатоцеллюлярной карциномы. Современная онкология. 2014;3:65–74. [*Tikhonov I.N., Pavlov Ch.S., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T.* Modern approaches to screening and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Modern oncology.* 2014; 3: 65–74 (In Rus.)].
4. *Бредер В.В.* Стратегия и тактика консервативного лечения гепатоцеллюлярного рака: дис. ... д-ра мед. наук. М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2017. [*Breder V.V.* Strategy and tactics of conservative treatment of hepatocellular cancer: dissertation for Dr. Sci. (Med.). Moscow: N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 2017 (In Rus.)].
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
6. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016–2021: на пути к ликвидации вирусного гепатита. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), июнь 2016 г. [Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. World Health Organization (WHO), June 2016 (In Rus.)]. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/>
7. Рост цен на товары повседневного спроса: оценки россиян. [Rising prices for consumer goods: estimates of Russians] <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=115421>
8. Питание: правильное и безопасное. [Nutrition: proper and safe (In Rus.)]. <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=10047>
9. *Костикова Е.К., Покаместов Д.А., Ручкина Д.А.* Тенденции безработицы в России в кризисный период 2014–2015 годов. Мир экономики и управления. 2016;16(2):34–43. [*Kostikova E.K., Pokamestov D.A., Ruchkina D.A.* Trends in unemployment in Russia during the crisis period of 2014–2015. *The world of economics and management.* 2016; 16 (2): 34–43 (In Rus.)].
10. *Skoglund C., Lagging M, Castedal M.* No need to discontinue hepatitis C virus therapy at the time of liver transplantation. *PLoS ONE.* 2019;14(2): e0211437. DOI: 10.1371/journal.pone.021

Сведения об авторах

Маевская Марина Викторовна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mvmaevskaya@me.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Новрузбеков Мурад Сафгарович — доктор медицинских наук, заведующий отделением трансплантации печени Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Контактная информация: N.m.s@bk.ru; 129090, г. Москва, ул. Большая Сухаревская, д. 3.

Боровков Иван Максимович — студент 5-го курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: bigchanc97@gmail.com; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2017-8047>

Трофимова Дарья Георгиевна — студентка 5-го курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: daria.trofimova@mail.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7867-9944>

Information about the authors

Marina V. Maevskaya* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: mvmaevskaya@me.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Murad S. Novruzbekov — Dr. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Contact information: N.m.s@bk.ru; 1209090, Moscow, Bolshaya Sykharevskaya str., 3

Ivan M. Borovkov — 5 year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: bigchanc97@gmail.com; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2017-8047>

Darya G. Trofimova — 5 year Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: daria.trofimova@mail.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7867-9944>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Луньков Валерий Дмитриевич — врач-гастроэнтеролог ООО «Клиники Чайка».

Контактная информация: vdlunkov@gmail.com; 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16а, стр. 3. Бизнес-центр «Метрополис».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

Луцык Константин Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком отделения трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».

Контактная информация: 129090, г. Москва, ул. Большая Сухаревская, д. 3.

Олисов Олег Данилович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».

Контактная информация: Dr.Olisov@gmail.com; 129090, г. Москва, ул. Большая Сухаревская, д. 3.

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propae-
deutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatol-
ogy, the Sechenov University

Contact information: zharkovamaria@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Valery D. Lunkov — Gastroenterologist, ООО Chaika Clinics.

Contact information: vdlunkov@gmail.com;
125171, Moscow, Leningradskoe shosse, 16a, bld. 3, Metro-
polis business centre.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

Konstantin N. Lutsyk — Cand. Sci. (Med.), Head, Surgical Unit, Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.

Contact information: 1209090, Moscow, Bolshaya Sykharevs-
kaya str., 3.

Oleg D. Olisov — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovsky Re-
search Institute for Emergency Medicine.

Contact information: Dr.Olisov@gmail.com;
1209090, Moscow, Bolshaya Sykharevskaya str., 3.

Поступила: 04.09.2019 Принята: 15.12.2019 Опубликована: 30.04.2020
Submitted: 04.09.2019 Accepted: 15.12.2019 Published: 30.04.2020