**Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського
Наукове товариство ім. Шевченка**

М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябоконь, В.С. Копча

ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ І РАК ПЕЧІНКИ

ТДМУ "Укрмедкнига"
2010

УДК 616.36-002.14-022+616.36-006.6
ББК 54.135.101.1+55.694.35
В 52

Рецензенти: В.М. Козько – доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри інфекційних хвороб
Харківського національного медичного університету;

Б.Т. Білинський – доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України, професор кафедри
онкології і медичної радіології Львівського національного
медичного університету ім. Данила Галицького;

М.І. Швед – доктор медичних наук, професор,
заслужений діяч науки і техніки України, завідувач
кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського державного
медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

В 52 **Вірусні гепатити і рак печінки** / М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак,
О.В. Рябоконь, В.С. Копча. – Тернопіль : ТДМУ, 2010. – 188 с.

ISBN 978-966-673-148-0

У монографії висвітлено епідеміологічні та клініко-патогенетичні особливості гепатитів B, C і D в контексті їх хронізації та трансформації в цироз печінки. Наведено сучасне уявлення про гепатоканцерогенез при хронічних вірусних гепатитах, поширеність первинного раку печінки, предиктори його розвитку. Розглянуто класифікації пухлин печінки, досягнення у діагностиці, терапії та профілактиці гепатокарциноми. Автори аналізують як дані літератури, так і результати власних досліджень і клінічних спостережень.

Книга адресована науковцям, лікарям-інфекціоністам, онкологам, гепатологам, а також лікарям суміжних спеціальностей.

УДК 616.36-002.14-022+616.36-006.6
ББК 54.135.101.1+55.694.35

ISBN 978-966-673-148-0

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА 5

ПОШИРЕНІСТЬ ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ І ПРЕДИКТОРИ ЙОГО РОЗВИТКУ 7

ЕТІОЛОГІЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ ГЕПАТИТІВ B, C, D У КОНТЕКСТІ ЇХ ХРОНІЗАЦІЇ ТА ТРАНСФОРМАЦІЇ В ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ 12

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ HBV- І HCV-ІНФЕКЦІЙ ТА ЇХ ДІАГНОСТИКА 48

ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЕЗ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТАХ В І С 62

АЛКОГОЛІЗМ І ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ЯК ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ 84

РОЛЬ ОПІСТОРХОЗУ І ДЕЯКИХ КАНЦЕРОГЕНІВ У РОЗВИТКУ ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ 98

КЛІНІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОГО І ХОЛАНГІОЦЕЛЮЛЯРНОГО РАКУ ПЕЧІНКИ 108

МЕТАСТАЗИ ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ І ЧАСТОТА МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ПУХЛИНАХ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ 119

СУЧАСНІ КЛАСИФІКАЦІЇ ТА ДІАГНОСТИКА ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ 124

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ РАК ПЕЧІНКИ 140

ПРОФІЛАКТИКА ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ 152

ЛІТЕРАТУРА 156

Список умовних скорочень

АлАТ	– аланінамінотрансфераза
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
ГГВ	– гострий гепатит В
ГГС	– гострий гепатит С
ГЦК	– гепатоцелюлярна карцинома
ІЛ	– інтерлейкін
ІФН	– інтерферон
ІФА	– імуноферментний аналіз
КГЕ	– кріоглобулінемія
КТ	– комп'ютерна томографія
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПРП	– первинний рак печінки
УЗД	– ультразвукове дослідження
ХГВ	– хронічний гепатит В
ХГС	– хронічний гепатит С
ЦТЛ	– цитотоксичні лімфоцити
α-ФП	– α-фетопротеїн
NK	– нормальні кілери
HBV	– вірус гепатиту В
HCV	– вірус гепатиту С
Th	– Т-хелпер
TGF	– трансформаційний фактор росту
TNF-α	– туморнекротичний фактор α

Передмова

Вірусні гепатити супроводжують людство, вірогідно, протягом всього його існування. Але лише в другій половині XX століття вдалось розшифрувати їх етіологію і запровадити специфічні методи діагностики. Було відкрито низку основних збудників, які позначені літерами латинського алфавіту (A, B, C, D, E, G), відповідно розрізняють гепати A-G. Особливої уваги потребує група вірусних гепатитів з парентеральною передачею збудника, найважливішими серед яких є гепатити В і С, беручи до уваги їх поширеність і схильність до хронічного перебігу з несприятливими наслідками [Майер К.-П., 2004; Малый В.П., 2005; Герасун Б., 2009].

За даними ВООЗ, число носіїв вірусу гепатиту В досягає 350-500 млн, а людей, в яких виявлено маркери гепатиту С, – понад 1 млрд. Рівень інфікування населення вірусами цих гепатитів дає підставу віднести Україну до регіонів із середньою ендемічністю [Мариевский В.Ф. и соавт., 2000; Гураль А.Л. і співавт., 2007]. Гострий гепатит В переходить у хронічну форму в 5-10 % випадків, гепатит С – у 75-85 % [Соринсон С.Н., 1998; Андрейчин М.А. і співавт., 2007].

Аналіз даних літератури засвідчує, що в Україні в етіологічній структурі цирозів печінки на частку вірусів парентеральних гепатитів В, С і D припадає до 90-95 %. Захворюваність цирозами протягом 10 років зросла майже в 2 рази, а їх поширеність – на 40 % [Андрейчин М.А., 2008].

Хронічні гепатити В і С нерідко трансформуються у цироз печінки і первинний рак (гепатокарциному). Число хворих із цими фінальними незворотними патологічними станами зростає. У частини хворих гепатокарцинома виникає на тлі цирозу печінки, в інших (20-50 %) розвивається без попередніх циротичних змін, переважно у молодому і дитячому віці. Завдяки новітнім дослідженням отримано незаперечні докази прямої канцерогенної дії вірусів гепатитів В і С. Встановлено основні фактори ризику гепатоцелюлярної карциноми: хронічні гепатити В, D, С, їх коінфекція, 1b генотип вірусу гепатиту С, вік старше 50 років, алкоголізм, цироз печінки та ін. [Hu K.Q., Tonq M.J., 1999; Kasahara A. et al., 1999; Майер К.-П., 2004].

У країнах, де багато років здійснюють вакцинацію проти гепатиту В, досягнуто істотного зниження захворюваності на цей гепатит і первинний рак печінки [Mahoney F.J. et al., 1997; Harpaz R. et al., 2000; Дзюблик І.В. і співавт., 2005; Зайцев И.А., Заплотная А.А., 2006]. Щеплення проти гепатиту С не проводиться, оскільки збудник дуже мінливий і досі не створено сталоефективної вакцини. Але і в імунопрофілактиці гепатиту В виникли труднощі у зв'язку з мутацією вірусу [Шахгильдян И.В. и соавт., 2003].

Таким чином, між парентеральними вірусними гепатитами і ПРП існує чіткий причинно-наслідковий зв'язок. Враховуючи високий рівень захворюваності гепатитами В і С, слід очікувати частішого виникнення гепатокарциноми в найближчі роки, якщо не будуть застосовані масштабні профілактичні, протиепідемічні та лікувальні заходи.

Попри актуальність проблеми вірусних гепатитів і гепатокарциноми, досі в Україні монографії на цю тему не видавались. Пропонована книга написана інфекціоністами у співпраці з онкологом, що, на нашу думку, дало змогу повніше висвітлити таке складне питання і краще викласти перспективи спільних досліджень й зусиль у боротьбі з цими небезпечними для життя недугами.

Автори монографії будуть вважати своє завдання виконаним, якщо ознайомлення колег з цією монографією спонукатиме до нових досліджень і сприятиме підвищенню якості медичної допомоги хворим.

ПОШИРЕНІСТЬ ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ І ПРЕДИКТОРИ ЙОГО РОЗВИТКУ

Термін «первинний рак печінки (гепатокарцинома)» об'єднує неметастатичні пухлини – гепатоцелюлярну карциному, холангіому і гепатохолангіому. ГЦК походить із печінкових клітин, холангіома – з клітин внутрішньопечінкових жовчних проток, а гепатохолангіома є пухлиною змішаного генезу. Частка гепатокарциноми у складі пухлин печінки сягає 70-80 % [Tong M.J. et al., 1995]. Це одна з найбільш поширених у світі злоякісних пухлин (10-30 нових випадків на 100 тис. населення на рік), що характеризується невпинним зростанням захворюваності [Murrey C.J. at al., 1997].

У сучасній клінічній онкології первинні злоякісні новоутворення печінки залишаються найменш вивченими. Досі труднощі ранньої діагностики ПРП призводять до того, що основна маса хворих ушпиталюється в іноперабельному стані, а сучасні методи лікування як первинного, так і метастатичного ураження органа малоефективні.

До недавнього часу не було достовірних методів дослідження, які сприяли б ранньому виявленню ПРП. Тому його частоту в нашій країні і за кордоном оцінювали в основному за даними патологоанатомічних досліджень, які давали змогу діагностувати первинний рак органа в 0,25-1 % випадків від загального числа розтинів. Якщо врахувати, що не всі померлі підлягали розтину, то дійсне число хворих значно більше.

Останніми роками поряд зі збільшенням загальної кількості хворих на злоякісні новоутворення зросло й число осіб з первинним і метастатичним раком печінки, а також смертність від них. За даними ВООЗ, щорічно реєструється чверть мільйона нових випадків первинних пухлин печінки, а їх частка серед всіх інших пухлин складає 5-11 %. Якщо у 1985 р. ПРП займав 8-е місце у світі серед найчастіших онкологічних захворювань, то в 1995 р. йому належало вже 5-е місце. У 2000 р. захворюваність раком печінки, за оцінкою МАІР, досягла 564 тис. вперше зареєстрованих випадків. І тоді ж від нього загинуло 549 тис. осіб, тобто показники захворюваності й смертності при раку печінки схожі. У цілому за кількістю смертей за рік рак печінки стоїть на 3-му місці після раку легень і шлунка [Напалков Н.П., 2004; Тащиев Р.К., 2008].

Поширеність ПРП у різних частинах світу коливається від 1-3 до 100 і більше випадків на 100 тис. населення, корелюючи з рівнем захворюваності на ХГВ. У гіперендемічних стосовно гепатиту В регіонах (Південно-Східна Азія, Далекий Схід, Океанія, деякі країни Африки) ГЦК є найпоширенішою формою раку. ПРП є одним з найбільш розповсюджених злоякісних новоутворень серед населення Центральної Африки й Азії. Згідно з оцінками ВООЗ, у світі налічується близько 1 млн хворих на ГЦК. Співвідношення між частотою захворювань у чоловіків і жінок становить приблизно 1:6,4. ПРП є сьомим за частотою новоутворенням у чоловіків і дев'ятим – у жінок. В Японії він є третьою за частотою причиною смерті з приводу онкозахворювань у чоловіків і п'ятою – у жінок. За підрахунками Міжнародного інституту досліджень раку, у 1994 р. від ГЦК померло 360 тис. людей, у 1993 р. – в самій Японії майже 27 тис. У багатьох регіонах Східної Азії й Центральної Африки, де реєструється 90 % випадків ГЦК, вона є найчастішою причиною смертності через онкозахворювання [Beasley R.P., 1998; Parkin D. et al., 1998].

Захворюваність зростає навіть у неендемічних країнах Європи, в Японії і США, хоч поки що її показник там не перевищує 5-10 випадків на 100 тис. населення [Kew M.C., 1994]. Географічне розповсюдження і частота захворюваності дуже нерівномірні. Так, відносна частота ПРП складає в Сенегалі 67, у Південній Африці – 51, у Малайзії – 41,6, у Китаї – 30, в Індії і на Філіппінах – 20, у США – 2,5, у Європі – 1,2 випадку на 100 тис. населення [Хазанов А.И., 2007].

На території СНД найвища захворюваність ПРП відмічена в Тюменській області. За даними Д.В. Комова (1996), ПРП у Ханти-Мансійському регіоні склав 18,7 % серед всіх пухлинних захворювань. При цьому за захворюваністю холангіоцелюлярним раком печінки, який поряд з опісторхозом є крайовою патологією, Ханти-Мансійський національний округ займає 1-е місце у світі. Дані ряду авторів [Дунаевский О.А., 1985; Хазанов А.И., 1995; Шулутко Б.И., 1995; Комов Д.В., 1996; Майер К.-П., 2004] свідчать про те, що за останні 10-15 років ПРП складає від 0,02 до 3,7-5,0 % і навіть 11 % серед всіх злоякісних пухлин. У віці до 15 років на злоякісні пухлини печінки припадає 3-4 % всіх злоякісних новоутворень у дітей [Бондар Г.В. та ін., 2009].

В Україні захворюваність на ПРП низька і серед усіх злоякісних новоутворень становить 1-2 %. Однак протягом останніх десятиліть спостерігається її ріст. Вважати рак печінки за рідкісне захворювання немає підстав.

У СНД, як і у світі, ПРП частіше виникає у чоловіків. Співвідношення хворих чоловіків і жінок становить 4:1, за винятком Тюменської області, де рак печінки частіше реєструється у жінок, які страждають на опісторхоз. Найчастіше рак печінки спостерігається в осіб віком 51-60 років, дещо рідше – у віці 61-70 і 41-50 років. Слід зазначити, що при вірусному цирозі рак печінки розвивається раніше, середній вік хворих становить 60 років, при алкогольному – пізніше (середній вік 65 років). Як виняток ПРП буває також в осіб молодого віку і в ранньому дитячому віці.

Нерівномірна поширеність ПРП на земній кулі дозволяє говорити про його залежність від місць проживання хворого, особливостей харчування, а також специфіки захворювань печінки, що передують розвитку первинного раку.

Поширеність ПРП є класичним об'єктом епідеміологічних досліджень в онкології. Зокрема, у зонах високої захворюваності раком печінки (наприклад, Лоренсу-Маркіш) пухлинне ураження печінки трапляється в 1000 разів частіше, ніж у зонах низької захворюваності, таких як Норвегія, Швеція або штат Нью-Йорк. Останніми роками відзначають значне почастішання ПРП у країнах Європи і Північної Америки, де раніше захворювання вважалося рідкісним. Існує думка, що цьому значною мірою сприяє збільшення числа хворих з алкогольним цирозом печінки, що переходить з передпухлинного стану в рак, а також подовження життя хворих на цирози різної етіології унаслідок застосування сучасних методів лікування.

Розглядаючи етіологію ПРП, з упевненістю можна вважати, що його розвитку завжди передують запальні або паразитарні захворювання, а також алкогольна чи інша інтоксикація. На основі молекулярно-генетичних, епідеміологічних і експериментальних даних виявлені такі фактори ризику розвитку гепатоцелюлярного раку.

- ***Носійство вірусу гепатиту В.*** Маркери цього вірусу, зокрема HBs-антиген, виявляють у 70-90 % хворих на ПРП. Доведено, що HBs-антиген вірусу пригнічує функцію антионкогена p53, який бере

участь у супресії клітинного поділу. Вірогідність розвитку ПРП зростає при поєднанні ХГВ із гепатитом D.

• ***Збудник гепатиту С*** також є одним з факторів високого ризику, що сприяють розвитку гепатоцелюлярного раку. При ХГС теж відбувається інактивація пухлинного супресора p53, що призводить до втрати контролю за проліферацією, наростання генетичної нестабільності клітин і в кінцевому підсумку різко збільшує ймовірність виникнення ПРП. Частота формування ПРП збільшується у хворих з хронічними гепатитами В і С в асоціації.

• ***Тривале вживання алкоголю,*** що призводить до розвитку цирозу печінки, є одним з важливих факторів ризику виникнення ПРП. У печінці при цирозі відбуваються процеси атрофічної клітинної дегенерації, в гепатоцитах спостерігаються ознаки клітинної атипії.

• ***Опісторхозна інвазія.*** Збудником опісторхозу є котяча (сибірська) двоустка, розповсюджена в річкових басейнах Дніпра, Ками, Волги, Дону, Північної Двіни, Печори, Неви, Обі, Іртиша. Зараження відбувається при споживанні сирої талої або мороженої риби (строганини), недостатньо термічно обробленої, в основному коропових порід. Двоустка котяча в організмі людини паразитує в жовчних протоках печінки, жовчному міхурі протягом тривалого часу, нерідко десятиліттями. Розвиваються хронічне запалення жовчних проток, порушення відтоку жовчі, явища дисплазії епітелію; надалі на цьому фоні підвищується ризик розвитку холангіокарциноми.

• Певне значення у виникненні раку печінки надається ***афлатоксинам***, що є токсичними продуктами життєдіяльності цвілевих грибів *Aspergellus flavus*, які продукують афлатоксин В і потрапляють в їжу людини із запліснявілим рисом, арахісом, борошном. Афлатоксини є одними з найчастіших факторів розвитку ПРП у країнах Південної Африки і Південно-Східної Азії, де сільськогосподарські культури нерідко контаміновані зазначеним цвілевим грибом. Останніми роками збільшилися постачання в нашу країну продуктів харчування з різних регіонів світу, у зв'язку з чим необхідно здійснювати суворий контроль якості цієї продукції [Wang X.W. et al., 2002].

• ***Інші хімічні та біологічні отрути:*** лікарські препарати, статеві гормони, а також токсичні метаболіти [Лапиш К. и др., 1989]. Чітко доведено зв'язок гепатоцелюлярного раку із застосуванням

статевих екзогенних (пероральних) стероїдних гормонів у регіонах, не ендемічних стосовно гепатиту В. Канцерогенну дію можуть мати аглікон цикозину, який міститься в плодах одного з видів пальм. Відомо також, що в експерименті новоутворення печінки можуть виникнути внаслідок дії аміно-, нітросполук, використовуваних як барвники у харчовій промисловості, гепатотропних отрут і пестицидів. Доведена канцерогенна дія таких хімічних агентів, як торотраст – колоїдний розчин діоксиду радіоактивного торію, що використовувався раніше як рентґеноконтрастний препарат, вінілхлорид, алкалоїди піролізидину, дубильна кислота, ароматичні азосполуки (моноазобензол, N,N-диметил-4-аміноазобензол), сафрол, ароматичні аміносполуки (2-нафтиламін, похідні 2-флуоренілацетаміду та ін.), нітрозаміни (нітрозодиметиламін, нітрозодиетиламін, нітрозоморфолін та ін.), азатіоприн та ін.

- Одним з основних етіологічних моментів у виникненні ПРП вважається ***білкове голодування***, перенесене в ранньому дитячому віці, а також переважання в харчовому раціоні вуглеводів, що обумовлюють розвиток дистрофічних змін у печінці й атрофічних процесів у підшлунковій залозі та інших ендокринних органах.
- ***Спадкові метаболічні захворювання печінки*** (пізня шкірна порфірія, гостра переміжна порфірія, змішана порфірія, глікогеноз I і III типу, гіперцитрулінемія, фруктоземія, тирозинемія, недостатність альфа-1-антитрипсину, ідіопатичний гемохроматоз, гепатолентикулярна дегенерація (хвороба Вільсона-Коновалова), прогресуючий внутрішньопечінковий холестаз (хвороба Байлера), артеріопечінкова дисплазія), ендогенні метаболіти тирозину (параоксифенілмолочна кислота, параоксифенілпіровиноградна кислота).
- ***Венозне повнокрів'я печінки*** при синдромі Бадда-Кіарі.
- ***Підвищений рівень радіації і опромінювання***.
- ***Спадковий анамнез***, обтяжений гепатокарциномою.

ЕТІОЛОГІЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ ГЕПАТИТІВ В, С, D У КОНТЕКСТІ ЇХ ХРОНІЗАЦІЇ ТА ТРАНСФОРМАЦІЇ В ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Збудник *гепатиту В* належить до ДНК-вмісних вірусів з родини *Hepadnaviride*. Віріони є сферичними частинками 40-42 нм в діаметрі з подвійною оболонкою. Зовнішня ліпопротеїнова оболонка містить три споріднені оболонкові глікопротеїни (або поверхневих антигени, HBsAg) [Dane D.S. et al., 1970]. HBsAg мають димерну будову і представлені малим (S), середнім (S+preS2) і великим (S+preS1+preS2) протеїнами. Кількість цих антигенів, які утворюються в ході реплікації вірусу, звичайно значно перевершує число віріонів (від 1 000:1 до 10 000:1). Існує 4 основних підтипи HBsAg: adw-, ayw, adr-, ayr- [Robinson W.S. et al., 1976]. Під оболонкою міститься вірусний нуклеокапсид, який включає вірусний геном і полімеразу. Геном HBV представлений дволанцюговою ДНК із круговою конфігурацією. Пресерцевинна (precore) ділянка геному кодує HBcAg і його секретовану частину – HBeAg, які обумовлюють імунну специфічність цитотоксичних Т-лімфоцитів. Ген полімерази (Р) кодує ДНК-полімеразу, відповідальну за синтез вірусної ДНК в інфікованій клітині. Х-ген несе інформацію про регуляторні (трансактивувальні) білки [Соринсон С.Н., 1998; К.-П. Майер, 2004].

Для HBV притаманна генетична неоднорідність і гетерогенність. На сьогодні ідентифіковано 8 генотипів HBV (A-H). Доведено можливу перебудову генних послідовностей між штамами з різними генотипами [Буеверов А.О., 2003]. Кожен з генотипів виділяють переважно в населення певних регіонів. Він впливає на ступінь тяжкості хвороби та частоту хронізації. У Західній Європі переважно реєструють генотипи A і D (90 % випадків). У зразках крові, вивчених в Швеції, генотип D виявили у 50 %, в Україні – у 97,8 % інфікованих [Дзюблик І.В., 2005]. Генотипи A і D HBV асоційовані з високим темпом хронізації в європейській популяції [Потекаева С.А. і співавт., 2004]. HBV-інфекція, яка спричинена генотипом D, пов'язана з високим ризиком розвитку фіброзу печінки. При цьому підвищений ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми поки не встановлений ні для одного з генотипів [Kao J.H., 2002; Sancher-Tapias J.M. et al., 2002].

HBV схильний до мутацій в результаті помилок зворотної транскрипції ДНК на одноланцюжковій РНК, для якої не передбачено перевірки зчитування. До мутацій схильні всі чотири гени HBV. Мутації гена HBV, що кодує core протеїн, локалізуються в середній третині core гена, яка перекриває декілька імунодомінантних епітопів. Домінуюча мутація pre core ділянки призводить до передчасної термінації синтезу precore/core протеїну і припинення продукції HBeAg. Відсутність експресії HBeAg на мембрані гепатоцитів може призводити до «вислизання» вірусу з-під імунного нагляду і знижувати ефективність кліренсу вірусних часток. Саме ця обставина може розглядатися як причина поширеності селекції precore мутантів. Вірогідність мутацій в геномі HBV складає $(1\text{-}3)\times10^{-5}$ на локус за рік, що розцінюють як середню частоту. Мутантні штами мають важливе значення в персистенції HBV-інфекції і прогресуванні хронічного гепатиту. Останніми роками обговорюється участь мутації X-ділянки геному HBV в канцерогенезі [Brunetto M.R. et al., 1999; Буеверов А.О., 2003].

HBV дуже стійкий до низьких і високих температур, дій хімічних і фізичних факторів. В автоклаві при 120 °С активність вірусу пригнічується через 5 хв, а от під дією сухого жару (160 °С) – тільки через 2 год [Соринсон С.Н., 1998].

Кожна третя людина протягом свого життя була інфікована вірусом гепатиту В (HBV), з них у 360 млн захворювання перейшло в хронічну форму [Kane M., 1995; Vail B.A., 1997; Зайцев И.А. и др., 2006]. Щорічно, згідно з матеріалами ВООЗ, первинно заражаються HBV більше 50 млн осіб. У 5-10 % гострий гепатит трансформується в хронічний, переважно незворотний. HBV-інфекція займає 9-те місце серед поширених причин смерті [Kane M., 1995; Vail B.A., 1997]. Від HBV-інфекції, гострих і хронічних форм, щорічно гине до 1-1,5 млн людей [Van Damme P., 1995].

HBV- і HCV-інфекції належать до антропонозних інфекцій з рановим механізмом передачі. Розрізняють природні (статевий і вертикальний) та артифіціальні (медичні й немедичні) шляхи передачі збудників. Основними чинниками є контамінована кров, колючі та ріжучі медичні інструменти.

Поширеність HBV-інфекції на різних територіях коливається в широких межах. Як критерій оцінки поширеності прийнято врахову-

вати частоту виявлення HBsAg серед донорів, тобто серед здорової популяції. До благополучних територій, з частотою виявлення носійства HBsAg менше 2 %, відносять країни Західної Європи і Північної Америки. Регіонами із середньою інтенсивністю циркуляції (2-7 % HBsAg-позитивних донорів) є країни Південної і Східної Європи, Центральної Америки. Значніший рівень носійства (може досягати 15-20 % і більше) характеризує високий рівень розповсюдження HBV-інфекції, який реєструється в країнах Східної і Південно-Східної Азії, Екваторіальної і Північної Африки [Conjeevaram H.S. et al., 1995]. Україна може бути віднесена до країн з низьким рівнем поширеності носійства поверхневого антигена, оскільки його виявлено лише в 1,2 % клінічно здорових донорів [Марієвський В.Ф. та ін., 1999].

Основним джерелом HBV є так звані «здорові» вірусоносії, число яких у світі, згідно з оцінками ВООЗ, становить 350-500 млн. Другим за значущістю джерелом збудника є хворі на хронічні та гострі форми хвороби [Соринсон С.Н., 1998; Балаян М.С. и др., 1999].

Найбільший ризик інфікування HBV раніше був пов'язаний з гемотрансфузіями. На сьогодні в структурі посттрансфузійних гепатитів HBV-інфекція складає не більше 25-30 % [Потьомкіна Г.О., 2001]. Впровадження обстеження крові донорів на HBsAg і anti-HBc з використанням високоінформативних методів імунодіагностики привело до значного зниження числа випадків посттрансфузійного гепатиту В [Гураль А.Л. и др., 1998; Соринсон С.Н., 1998]. Разом з тим, сучасні підходи до тестування донорської крові, які передбачають виявлення HBsAg як визначального маркера інфекції, не дають повної гарантії безпеки такої крові відносно HBV-інфекції. Концентрація HBsAg у хворих з різними формами HBV-інфекції може коливатися від 0,1 до 1,0 нг/мл, а аналітична чутливість діагностичних тест-систем, використаних при постановці імуноферментного аналізу (ІФА) в середньому становить 0,5 нг/мл [Учайкин В.Ф. и др., 1996]. За даними авторів [Elghouzzi M.H. et al., 1995], частина сироваток крові, в якій не було виявлено HBsAg при використанні методу ІФА, містила інфекційну HBV-ДНК. У 5-10 % осіб anti-HBc можуть бути єдиним маркером ретроспективної діагностики інфікування вірусом. В Україні у 14,5 % донорів крові виявляються серологічні маркери HBV-інфекції (HBsAg та/або anti-HBc) [Гураль А.Л. и др., 1999].

Зараження HBV можливе при різних медичних парентеральних втручаннях, що супроводжуються порушенням цілісності шкірних покривів або слизових оболонок (ін'єкції; стоматологічні, гінекологічні, ендоскопічні маніпуляції), якщо при цьому використовуються недостатньо оброблені інструменти. Підвищений ризик зараження мають пацієнти гемодіалізу, опікових центрів, гематологічних і хірургічних стаціонарів. Близько 50 % хворих на гепатит В інфікуються при цих або інших лікувально-діагностичних процедурах у стаціонарах і поліклініках [Безнощенко Г.Б. и др., 2004]. Важливу групу ризику зараження HBV становлять і медичні працівники [Eddleston A.L.W., 1997]. Згідно з результатами серо-епідеміологічних досліджень, в Україні частота виявлення серологічних маркерів HBV-інфекції (HBsAg і anti-HBc) серед медичних працівників склала 33,3 %, пацієнтів спеціалізованих лікувальних установ – 26,8 % [Гураль А.Л. и др., 1999].

Разом з медичними маніпуляціями, першорядне значення в передачі HBV-інфекції мають немедичні парентеральні ін'єкції, перш за все внутрішньовенне введення наркотиків. За останні роки у структурі шляхів передачі HBV-інфекції збільшилася частка інфікованих, які заразилися шляхом парентерального введення наркотиків [Онищенко Г.Г. и др., 2003; Кандабарова О.Б., 2005]. Непрямим підтвердженням цього є збільшення захворюваності на HBV-інфекцію молодих чоловіків [Соринсон С.Н., 1998; Кандабарова О.Б., 2005]. В Україні 77,2 % ін'єкційних наркоманів мають серологічні маркери HBV-інфекції (HBsAg і anti-HBc) [Гураль А.Л. и др., 1999].

Останніми роками істотно зросла роль побутового шляху зараження [Казьянин А.В. и др., 2005]. У подібних випадках чинниками передачі вірусу може бути нестерильне бритвене і манікюрне приладдя, яким користувалися інші особи. Зараження HBV можливе при інокуляції дуже малих об'ємів крові – 0,0005 мл [Соринсон С.Н., 1998].

У сучасних умовах частка природних шляхів зараження HBV-інфекцією складає 30-35 % і має тенденцію до збільшення [Безнощенко Г.Б. и др., 2004; Казьянин А.В. и др., 2005]. HBV-інфекція є однією з найчастіших інфекцій, що передаються статевим шляхом. Статевий шлях передачі підтверджується частотим виявленням маркерів HBV у хворих на венеричні хвороби (в Україні – 49,5 %) [Гураль А.Л. и др., 1999].

Особливе значення має передача вірусу від HBV-інфікованої вагітної до плоду або новонародженого. Найчастіше відбувається інтранатальне зараження (95 %), на пре- і постнатальне інфікування припадає лише 5 % випадків [Безнощенко Г.Б. и др., 2004]. Небезпека передачі інфекції зростає в десятки разів за наявності у жінки HBeAg. Якщо у вагітної HBV-інфекція перебігає в інтеграційній фазі (HBeAg «-», anti-HBc IgM «-», HBV-ДНК «-»), то вірогідність інфікування плоду і новонародженого складає 2-15 %. При реплікативній формі захворювання (HBeAg «+», anti-HBc IgM «+», HBV-ДНК «+») цей ризик зростає до 80-90 % [Соринсон С.Н., 1998]. Постнатальне інфікування HBV можливе, але його вірогідність дуже невелика. Ризик зараження дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні, підвищується при попаданні в молоко інфікованої материнської крові, наприклад, за наявності у жінки тріщин сосків [Безнощенко Г.Б. и др., 2004].

D-антиген вперше виявлено в ядрах гепатоцитів хворих на ХГВ. Він є дефектним РНК-вмісним вірусом, який реплікується в гепатоцитах завдяки вірусу-помічникові. Останнім є вірус гепатиту В. Поверхнева оболонка вірусу гепатиту В (HBsAg) стає при цьому зовнішньою оболонкою вірусу *гепатиту D*. Таким чином останній існує в природі тільки в асоціації з вірусом В. Він посилює індуковане вірусом гепатиту В ураження печінки, часто призводячи до дистрофії печінки і смерті хворого [Battegay M. et al., 2004]. Геном вірусу представлений однонитковим кільцем РНК, розміром 1700 нуклеотидів, яка кодує єдиний поліпептид – D-антиген. Останній є фосфопротеїдом і локалізований в ядрах інфікованих клітин і/або ядерцях і нуклеоплазмі. Показано, що у всіх обстежених з D-гепатитом виявляється два види HDV-РНК, які кодують великий (215 амінокислот), або маленький (195 амінокислот) HDV-антиген [Buti M. et al., 1996].

На думку дослідників, D-антиген у поєднанні з гепатитом В – нова модель взаємин між двома агентами. Ця асоціація призводить до потенціювання їх патогенного ефекту, поглиблюючи ступінь тяжкості хвороби аж до розвитку фульмінантного гепатиту з летальним вислідом або підвищенням ризику переходу процесу в хронічний [Craxi A. et al., 2001]. Зараження вірусом D може відбутися при одночасному інфікуванні вірусом гепатиту В (ко-інфекція) або при

суперінфікуванні D-агентом носіїв вірусу гепатиту В. При коінфекції хронічний гепатит D розвивається в 5-10 % випадків, при суперінфікуванні – у 70-90 % хворих. Хронічний гепатит В+D перебігає тяжко з швидким прогресуванням і переходом у цироз печінки. Встановлено, що при хронічному гепатиті D ГЦК розвивається в 3 рази частіше, ніж при моноінфекції HBV [Должанский А.М. и др., 1997; De Man R.A. et al., 2005]. Щоправда інші припускають, що у HBsAg-позитивних хворих, інфікованих HDV, ГЦК може розвиватися рідше. Це пов'язують з тяжчим перебігом основної хвороби, що призводить до смерті ще до того, як встигає розвинутися пухлина [Мухин Н. и др., 2006].

Механізм передачі збудника – парентеральний. Інкубаційний період – від 20 до 40 діб.

Летальність при хронічному гепатиті D досягає 30 %.

Виділяють три основні клінічні варіанти перебігу ХГВ з D-агентом (хронічний гепатит D). Досить рідко встановлюють швидкопрогресуючий перебіг з розвитком декомпенсації і печінкової недостатності – в терміни від декількох місяців до 2 років (в 5-10 % випадків, головним чином у наркоманів, які практикують ін'єкції наркотиків, при цьому часто виявляють поєднання з HCV-інфекцією). У 15 % випадків спостерігається відносно сприятливий і непрогресуючий перебіг хвороби. Нарешті, найчастішим варіантом (70-80 % випадків) є розвиток вираженого фіброзу і цирозу печінки протягом декількох років, при цьому надалі відзначається відносно стабільний перебіг, декомпенсація настає через декілька десятиліть [Farci P. et al., 2003].

Тому всім хворим на ХГВ, особливо при активному перебігу недуги, необхідне обстеження на HDV. Діагностика D-інфекції базується на виявленні у крові й біоптатах печінки D-антигену (у перші 10-14 діб гострого захворювання і в період загострення хронічного процесу), а також IgM-анти-HDV у крові в гострій стадії процесу, при загостренні хронічної інфекції, а також анти-HDV у крові при ко-інфекції, після перенесеного захворювання, у хронічних хворих. Зниження титру IgM-анти-HDV у хворих на хронічний гепатит D свідчить про згасання процесу після загострення. Маркер «анти-HDV сумарні» може зберігатися роками після перенесеного захворювання і у хворих на хронічний гепатит D. Вказані маркери визначають головним чином

методами ІФА за допомогою комерційних тест-систем. Завдяки їх використанню вивчені деякі клінічні, епідеміологічні та інші особливості D-інфекції.

Встановлено, що розповсюдження D-інфекції в різних регіонах планети нерівномірне. Найвища захворюваність відзначена в Південній Європі, деяких країнах Африки, Середнього Сходу [Pasetti G. et al., 1998; Sagnelli E. et al., 2002]. У Кувейті D-інфекція виявлена у 66 % хронічних носіїв HBsAg [Rizzetto M., Durazzo M., 2001]. У США, залежно від регіону, D-інфекція виявляється у 15-35 % хронічних носіїв HBsAg [Gilbert G.L., 2001]. На території східної Європи анти-HDV виявлені в 1,3-5,5 % безсимптомних носіїв HBsAg, у Кишиневі – в 17,6 %, в Середній Азії і Казахстані – у 10,8-22 % [Rosina R. et al., 1999]. При обстеженні 1915 донорів-безсимптомних носіїв HBsAg у США анти-HDV виявлено в 3,8 % випадків. Проте в Каліфорнії частота виявлених становила 12,4 %, а в південно-східному регіоні – 1,4 %. Причина відмінностей не встановлена [Nath N. et al., 1995]. У Киргизстані (Ошська область) серед здорового населення маркер анти-D виявлений у 25,8 % носіїв HBsAg [Лейбензон А.С., 1998]. У Кашкадар'їнській області Узбекистану цей маркер виявлений у 14,4 % носіїв-донорів. У той же час в сусідньому регіоні, в Таджикистані, ко-інфекція вірусами гепатиту В і D виявлена в 1,4 %, а суперінфекція D – у 3,7 % [Ярашева Д.М. и др., 1991]. В Україні серед хворих на ГГВ анти-HDV виявлені на південному сході (Запорізька область) у 5,06 % дорослих і 2,06 % дітей, а на заході (Рівненська область) – у 3,4 % хворих [Шарлай М.М., 1993]. Це дозволяє віднести вказані регіони до територій з низькою частотою розповсюдження D-інфекції. Мабуть, частота виявлення анти-D пов'язана, з одного боку, з частотою розповсюдження HBsAg на конкретній території, а з другого – з частотою носійства D-антигену. Тому найбільш висока захворюваність зареєстрована в тих регіонах, де високий рівень носійства двох агентів. У тих випадках, коли є високий рівень носійства HBsAg і низький рівень розповсюдження D-агенту, захворюваність може бути незначною. Головними джерелами збудника є хворі на ХГВ, інфіковані вірусом D. Шляхи передачі ті ж, що і при гепатиті В, включаючи «побутові» шляхи передачі в сімейних осередках («горизонтальна» передача).

Не виключена й «вертикальна» передача від матері до плоду. Найвища частота інфікування відзначена у наркоманів, осіб з безладними статевими зв'язками, у гомосексуалістів, хворих із синдромом Дауна, на гемофілію, в осіб, які часто отримують переливання крові та її дериватів [Rizetto M., 2000; Майер К.-П., 2004].

Встановлено, що приєднання D-інфекції до гепатиту В, значно ускладнює перебіг недуги, роблячи несприятливим її вислід. Так, при хронічному гепатиті В (спостереження проводили протягом 5-7 років) активність процесу зі збільшенням терміну спостережень поступово згасала. Випадки прогресивного перебігу захворювань були пов'язані зі суперінфекцією D [Foster G.R. et al., 2001].

D-інфекція у дітей відіграє важливу роль у виникненні злоякісних форм вірусного гепатиту й активного хронічного ураження печінки з частим формуванням цирозу. У вислідах HDV і HBV-ко-інфекції не відзначено формування хронічного гепатиту. Нашарування гепатиту D на хронічну інфекцію (суперінфекція) HBV зазвичай закінчувалося розвитком хронічного гепатиту D [Jacobson I.M. et al., 2004]. У високоендемічному за HBV- і HDV-інфекціями регіоні (Молдова) відмічений тяжчий перебіг (42 % тяжких і 58 % середньої тяжкості форм) гепатиту D у вагітних-носійок HBsAg. Серед 108 вагітних у 20 (18 %) виявлені анти-HDV [Адриуца А.К. и др., 1990]. У цьому ж регіоні гостра печінкова недостатність частіше була пов'язана з D-інфекцією, ніж з гепатитом В, а хронічний гепатит D розвивався в 4,2 % хворих (для порівняння – хронічний моно-гепатит В розвивався тільки в 2,7 % хворих [Адриуца А.К. и др., 1990]). При обстеженні 183 дітей з ХГВ дельта-інфекція виявлена у 43 (23,5 %). У дітей з хронічним гепатитом D переважав 2-3-й ступінь активності патологічного процесу зі значною гепатоспленомегалією. У 53 % встановлено холестатичний синдром з гіпербілірубінемією та інтоксикацією. У 50 % дітей захворювання перебігало з геморагічними проявами. В 1/3 хворих відмічено перехід у цироз печінки з розвитком глибокого імунодефіциту. Автори приходять до висновку, що D-інфекція у дітей перебігає у вигляді загострення хронічного гепатиту з глибокими біохімічними змінами, а також тяжчими клінічними проявами недуги [Lettau L.A. et al., 1997; Sakugawa H. et al., 1997].

Наведені дані підтверджені й іншими дослідженнями, які свідчать про те, що анти-HDV виявлені у 60 % хворих на хронічний активний гепатит дорослих і лише у 4,7 % хворих на хронічний персистуючий гепатит. У дітей з хронічним активним гепатитом анти-HDV виявлені в 9,7 % випадків і в жодному випадку – з хронічним персистуючим гепатитом [Лейбензон А.С., 1998].

При хронічному гепатиті D встановлено глибокі зміни ультраструктури печінкових клітин. Електронно-мікроскопічно в просвіті синусоїдів спостерігали кооперацію макрофагів з лімфоцитами з подальшим проходженням цитолітичних лімфоцитів через ендотеліальну вистилку синусоїдів у товщу печінкової балки. При цьому відмічено цитоліз інфікованих гепатоцитів. В інших ділянках часточки виявлено формування перицелюлярного і перисинусоїдального фіброзу, що призводить до дистрофічних змін клітин печінки і в окремих випадках – до жирової дистрофії (хронічний персистуючий гепатит). При вивченні біоптатів печінки D-антиген опинявся тільки в ядрах гепатоцитів. D-позитивні клітини виявлені на межі із запальною інфільтрацією або у середині інфільтратів [Negro F., Rizzetto M., 1995; Kew M.C., 1996]. Гістологічні дослідження хронічного гепатиту D в 70 % випадків виявили хронічний активний гепатит, в 20 % – цироз печінки і лише в 10 % – хронічний персистуючий гепатит [Tabor E. et al., 2003]. Наведені дані свідчать про глибокі морфологічні й біохімічні зміни в печінці при хронічному гепатиті D.

Профілактика гепатиту В є також дієвою для профілактики гепатиту D. Вакцинація проти гепатиту В запобігає зараженню HDV.

В останні роки все більшу увагу вчених привертає вірус *гепатиту С* (HCV) як один з етіологічних чинників ПРП. За матеріалами ВООЗ, у світі було інфіковано цим вірусом більше 1 млрд людей, причому щорічно реєструється від 100 до 200 млн хворих на ГС.

За даними різних авторів, у 70-90 % HCV-інфікованих розвивається хронічна форма гепатиту з подальшим розвитком ЦП і ГЦК [Vano N., Vatsuhashi H., 1993; Возианова Ж.И., 1997; Балаян М.С., Михайлов М.И., 1999]. Тому у 80 % випадків ГЦК – це цироз-рак печінки [Скрипник І.М., Маслова Г.С., 2008]. Причому частота розвитку вказаної патології у HCV-інфікованих в 10 разів вища, ніж при гепатиті В [Лопаткина Т.Н., 2000]. Україна, за результатами серо-

епідеміологічних досліджень, належить до регіонів з високим інфікуванням HCV [Гураль А.Л. и др., 2005]. Частка гепатиту С, як причини циротичного переродження печінки, серед всіх цирозів – 40 %, ГЦК – 60 % [Малый В.П., 2005]. За прогнозами фахівців, у близькому майбутньому HCV-інфекція становитиме величезну медичну та економічну проблему [Wong J.B. et al., 2000].

У деяких регіонах частота виявлення HCV серед населення особливо висока: понад 6 % у Заїрі і Саудівській Аравії, понад 16 % у деяких районах Японії. За прогнозами ВООЗ, в найближчі 10-20 років, у зв'язку з розповсюдженням ХГС, на 60 % може збільшитись кількість хворих на цироз печінки і на 68 % – хворих на ПРП. Небезпека ГС полягає саме у тому, що він стає хронічним і призводить до розвитку цирозу й раку печінки, а підступність – у його прихованому клінічному перебігу, який роками нічим не проявляється, за що збудник й отримав назву «лагідного вбивці». Ризик розвитку ГЦК становить 1-5 % у період після 20 років з моменту інфікування, а за наявності цирозу печінки частота розвитку ПРП щороку підвищується на 1-4 %. Основним шляхом інфікування HCV є парентеральний.

HCV належить до родини *Flaviviridae*, є РНК-вмісним вірусом діаметром 50 нм. Геном вірусу кодує структурні й неструктурні білки. До структурних генів належать білки серцевини (C-core protein) і глікопротеїни оболонки (E-envelope protein 1, 2). Неструктурну ділянку представляє комплекс білків з ферментативною активністю (NS2, NS3, NS4, NS5). Основна роль в реплікації HCV належить NS3-протеїназі – ферменту, що каталізує завершальний етап синтезу вірусного поліпротеїну [Соринсон С.Н., 1998; Балаян М.С., Михайлов М.И., 1999].

Ідентифіковано 6 основних генотипів HCV (гомологія менше 72 %) на підставі вивчення гетерогенності нуклеотидних послідовностей регіонів cor E1, NS5 ізолятів HCV, виділених у хворих з різних регіонів світу [Simmonds P. et al., 1993; Farci P., Purcell R.H., 2000]. Істотною особливістю HCV є його генетична неоднорідність, що відповідає особливо швидкій заміні нуклеотидів, внаслідок чого утворюється велике число генотипів, субтипів, мутантів, що відрізняються один від одного різною послідовністю нуклеотидів [Cooreman M.P., 1996]. Багато генотипів містять більш споріднені варіанти

вірусу, які названі субтипами – a, b, c та ін. (гомологія 72-86 %). HCV володіє унікальною здатністю до швидкої зміни антигенної структури, коли вірус в одного і того ж хворого може існувати одночасно в цілій серії близьких, але імунологічно розмежованих штамів – «квазіштамів» (гомологія 86-99 %). Найбільш консервативні С-протеїн, в неструктурній ділянці – NS5-протеїн і РНК-залежна РНК-полімераза. Найбільш варіабельними є білки зовнішньої оболонки – Е1, Е2, так звані гіперваріабельні регіони [Bukh J. et al., 1995; Simmonds P., 1995; Lee J.H. et al., 1997].

Дані літератури свідчать про залежність ступеня тяжкості і темпів прогресування ХГС від генотипу HCV. Встановлені найбільш швидкі темпи прогресування процесу у хворих на ХГС, що викликає 1b генотип HCV [Brechot C., 1997; Mihm S. et al., 1997]. Генотипи 1 і 4 проявляють вищу резистентність до терапії як інтерфероном-α (ІФН), так і комбінації ІФН-α з рибавірином [Nousbaum J.B.S. et al., 1995]. Генотипи 2 і 3 в основному асоційовані з успішним результатом лікування і сприятливішим вислідом недуги [Zein N.N., 2000]. За даними ряду авторів [Brechot C., 1997; Bruno S. et al., 1997], малігнізація частіше розвивається при зараженні генотипом HCV 1b.

Існують географічні відмінності в поширеності різних генотипів HCV [Lvov D.K. et al., 1996]. Деякі генотипи трапляються по всьому світу, інші циркулюють лише в окремих регіонах. Найбільшого поширення набули генотипи 1, 2, 3. Субтип HCV 1a домінує в країнах Північної Європи і Північної Америки (до 57 % випадків), субтип 1b переважає в Японії, країнах Південної і Східної Європи (не менше 69 %). Субтип 3a займає 2-е місце за частотою виявлення на більшій частині Європи і Північної Америки [Mondelli M.U., Silini E., 1999; Малый В.П., 2005].

За даними ряду авторів, генотипна структура HCV не однакова в різних вікових групах [Feicht H.H. et al., 1997]. У літературі є окремі дані про відмінності генотипної характеристики при різних шляхах передачі HCV [Pawlotsky J.M. et al., 1995]. Так, при посттрансфузійному шляху зараження переважно реєструється HCV 1b [Dubois F. et al., 1997]. У пацієнтів центрів гемодіалізу чи внутрішньовенних наркоспоживачів відносно частіше реєструються генотипи HCV 1a, 2a, 3 [Brechot C., 1997].

HCV інактивується при температурі +60 °С протягом 30 хв, при 100 °С – за 2 хв [Балаян М.С., Михайлов М.И., 1999].

HCV-інфекція поширена повсюдно. Про розповсюдження інфекції на певній території і серед певних груп населення дозволяє судити виявлення anti-HCV серед донорів крові. Антитіла до HCV в загальній популяції виявлені в Європейських країнах у 0,23-2,2 % випадків, в країнах Північної Америки – в 1-3 %, Південно-Східної Азії – в 2,6 %, Південної Америки – в 4,4 %, Африки – в 2,2 % випадків [Шерлок Ш., Дули Дж., 1999]. В Україні результати серо-епідеміологічного дослідження показали частоту виявлення anti-HCV у донорів крові в 1,3 % випадків, що свідчить про високу ураженість населення HCV [Гураль А.Л. та ін., 2007]. За прогнозами фахівців, у недалекому майбутньому розповсюдження гепатиту С серед населення зросте в десятки разів [Шерлок Ш., Дули Дж., 1999; Малый В.П., 2005].

Джерелом HCV є людина, хвора на гострий або хронічний гепатит С.

Нині головними шляхами передачі HCV є артифіціальні немедичні, пов'язані, передусім, з внутрішньовенним введенням наркотиків [Touzet S. et al., 2000]. Інфікування відбувається практично відразу ж після початку застосування наркотиків: 50-80 % наркоманів стають anti-HCV-позитивними протягом 12 міс. після першої ін'єкції [Garfein R.S. et al., 1996]. Розповсюдження anti-HCV серед внутрішньовенних наркоманів Західної Європи варіює від 37 до 98 % [Mathei C. et al., 2002]. В Україні anti-HCV й anti-HCV IgM виявлені відповідно у 87,5 й 14,0 % пацієнтів наркологічних диспансерів [Севальнев А.И., 2001]. Переважання «наркотичного» шляху зараження визначає і віковий склад хворих на гепатит С, представлений у 85-90 % випадків 15-29-річними пацієнтами. У поширенні HCV відіграють роль такі немедичні втручання, як голковколювання, татуювання, пірсинг, що за останні роки суттєво розширилися серед молоді [Leung N.W., 2002].

З медичних шляхів передачі найбільш небезпечні гемотрансфузії. Частка HCV-інфекції в структурі посттрансфузійних гепатитів складає 50-60 % [Потьомкіна Г.О., 2001]. Особливо великого ризику інфікування зазнають хворі на гемофілію, талассемію, хворобу Віллебранда й на інші захворювання крові, лікування яких передбачає введення препаратів крові [Львов Д.К. и др., 1997; Touzet S. et al., 2000;

Гураль А.Л. и др., 2005]. Після появи специфічних тест-систем 3-го покоління для виявлення anti-HCV і запровадження стратегії обов'язкового тестування кожної порції крові донорів, небезпека інфікування при переливанні крові та її компонентів зведена до мінімуму [Touzet S. et al., 2000; Гураль А.Л., 2001]. Проте при визначенні anti-HCV можливе отримання і несправжньо-негативних реакцій, які можуть спостерігатися при дослідженні в серонегативній фазі гострого гепатиту С у ранні терміни після інфікування, в осіб, які лікувалися імуносупресантами [Gross J.B., Persing D.H., 1995]. Високий ризик інфікування HCV встановлений у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, які лікуються в центрах гемодіалізу. Є дані, згідно з якими поширеність anti-HCV у пацієнтів, які одержували лікування гемодіалізом, коливається від 20 до 30 % і може досягати 70 % і більше. Причому чинниками, що сприяють зараженню хворих, є не тільки гемотрансфузії, але й порушення правил асептики при проведенні гемодіалізу [Шахгильдян И.В., 2000; Touzet S. et al., 2000; Гураль А.Л., 2001]. Досить високий ризик зараження HCV мають також пацієнти центру трансплантації [Gretch D.R. et al., 1995; Poterucha J.I., Gross J.B., 1995].

Вивчення епідеміологічних особливостей розповсюдження гепатиту С в спеціалізованих відділеннях багатопрофільних стаціонарів показало, що частота виявлення anti-HCV у соматичних хворих склала 5,1 %, що в 3,9 разу вище, ніж у донорів крові. Досить високий рівень інфікування хворих відзначено у хірургічних стаціонарах [Гураль А.Л., 2001]. Показники виявлення anti-HCV серед медичних працівників склали 3,6 %, що в 2,8 разу вище, ніж у донорів крові. Найбільша частота виявлення anti-HCV відзначена у відділеннях хірургічного профілю (5,3 %), гематології (6,1 %), в гінекологічних стаціонарах (4,4 %), клініко-діагностичних лабораторіях (3,2 %). Одержані дані дають підставу розглядати гепатит С як внутрішньолікарняну інфекцію [Мариевский В.Ф. и др., 2000].

Епідеміологічна значимість природних шляхів передачі HCV не така велика, порівняно з HBV-інфекцією, тому що інфікувальна доза при гепатиті С істотно вища. Небезпека статевого шляху зараження не перевищує 5 %. За даними Sherlock Sh. (1995), при обстеженні подружніх пар маркери HCV в чоловіка і жінки виявляються в 4 % випадків. Значущість зазначеного шляху помітно вища у групах ризи-

ку (повії, гомосексуалісти), частка HCV-інфікованих серед яких досягає 10 % [Mesquita P.E. et al., 1997]. Небезпека зараження статевим шляхом зростає за наявності таких обтяжуючих чинників, як наркоманія, ВІЛ-інфекція, імунодепресія [Безнощенко Г.Б. и др., 2004].

До природних шляхів передачі HCV належить також перинатальний, що реалізується головним чином при пологах (на відміну від HBV, він також менш значущий – 5-6 %). До групи ризику стосовно зазначеного шляху належать переважно діти, народжені від матерів, які мають такі обтяжливі чинники, як захворювання на гепатит С в третьому триместрі вагітності, наявність наркоманії, ВІЛ-інфекції та імуносупресії [Безнощенко Г.Б. и др., 2004]. Незважаючи на виявлення HCV-РНК у грудному молоці жінок, хворих на ХГС, грудне вигодовування не збільшує ризик постнатального інфікування новонародженого [Кузин С.Н., 1998].

При HBV- і HCV-інфекції спостерігається широкий спектр клінічних проявів від гострої інфекції, яка закінчується спонтанно, до персистування вірусів з розвитком хронічного гепатиту, цирозу печінки і ГЦК. Перебіг і результат інфекції, наявність і ступінь ураження печінки й інших органів та систем визначається співвідношеннями факторів вірусу і хазяїна.

Останніми роками в патогенезі HBV- і HCV-інфекції важливе значення надають факторам організму хазяїна, зокрема генетичній його основі [Левитан Б.Н., 1994; Ballardini G. et al., 1995; Thursz M. et al., 1999; Fanning L.J. et al., 2000], яка складає не менше 50 % у детермінації персистенції HBV-інфекції [Абдурахманов Д.Т., 2002; Серов В.В., Апросина З.Г., 2002]. Тип і ступінь імунної відповіді залежать від поліморфізму генів головного комплексу гістосумісності, що кодують HLA I і HLA II класів, які здійснюють процесинг і презентацію вірусних антигенів цитотоксичним Т-лімфоцитам (HLA I класу) і Т-хелперам (HLA II класу). Певні типи HLA I класу (HLA A, HLA B, HLA C) і HLA II класу (HLA DR, HLA DQ та ін.) можуть асоціюватися з підвищеною частотою хронізації й прогресування HBV- і HCV- інфекції [Thursz M. et al., 1995; Tassopoulos N.C. et al., 2000]. З'явились дані про зв'язок між HLA-гаплотипами й можливостями імунної відповіді у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) [Ballardini G. et al., 1995; Thursz M. et al., 1999; Fanning L.J. et al., 2000; Закиров И.Т., 2002].

Наявність DR5 відіграє протективну роль і сприяє м'якшому, безсимптомному перебігу хвороби з мінімальними змінами в печінці [Peano G. et al., 1994] Установлено підвищення частоти системних імунних проявів HCV-інфекції в осіб з гаплотипами DR3 й DR4 [Czaja A.J. et al., 1995; Zavaglia C. et al., 1996]. Зміни в імунному статусі у носіїв HLA B8 сприяють розвитку автоімунних реакцій, формуванню й поглибленню фіброзу печінки, а у пацієнтів з HLA $B35^+$, порівняно з HLA $B35^-$ особами, спостерігалося істотне зниження $CD4^+$-лімфоцитів з порушенням вироблення інтерлейкінів (ІЛ) й активації нормальних кілерів (NK), що може сприяти подальшій персистенції HCV й ушкодженню тканини печінки [Ferrari C. et al., 1991]. До генетичних маркерів хронізації процесу при гепатиті С можна віднести HLA A28, HLA B16 [Серов В.В., Апросина З.Г., 2002]. При HBV-інфекції високий рівень хронізації асоційований з генетичним маркером HLA B27, ризик розвитку ЦП у яких в 26 разів вищий [Потекаева С.А. и др., 2004]. Зміни в імунному статусі осіб з HLA B8 сприяють розвитку автоімунних реакцій, формуванню і поглибленню фіброзу печінки [Журкин А.Н., 1990]. Персистентна HBV-інфекція поєднується з алелями, які кодують молекули HLA II класу з низькими здатностями до презентації пептидів. Встановлено поєднання HLA DR2 і DR7 з персистентною HBV-інфекцією [Серов В.В., Апросина З.Г., 2002].

Відповідно до сучасних уявлень, у захисті організму від вірусів важливе значення має взаємодія між імунною, нервовою та ендокринною системами [Blalock J.E., 1999; Ader R., 2000; Кцоян Л.А., Петросян Р.А., 2002; Баранова Т.И. и др., 2003]. Імунна система відповідає за підтримку гомеостазу, за стабільність антигенного складу організму. Проникнення збудників інфекційних захворювань імунна система сприймає як зміну унікального антигенного балансу організму, що має бути відновлений. За допомогою цитокінів імунна система через кровообіг передає інформацію до центральної нервової системи, що переробляє її, а потім за допомогою нейропептидів – до органів і систем, у тому числі й до імунної системи. Медіаторами імунної системи є цитокіни, ендокринної – гормони (кортизол, катехоламіни та ін.), нервової – нейромедіатори (адреналін та ін.). Імунні клітини чутливі не тільки до цитокінових впливів, але й до гормонів і

нейромедіаторів, до яких вони мають достатню кількість специфічних рецепторів [Ройт А. и др., 2000; Дранник Г.Н., 2006].

Елімінація HBV і HCV, як і ступінь ураження печінки першочергово залежать від особливостей імунної відповіді, тому ці інфекції належать до імуноопосередкованих захворювань. Адекватній імунній відповіді, що забезпечує згасання інфекційного процесу, відповідає ГГВ і ГГС з циклічним перебігом і подальшим повним одужанням [Соринсон С.Н., 1998; Серов В.В., Апросина З.Г., 2002].

На підставі взаємовідносин HBV і HCV та імунної системи організму при хронічному перебігу виділяють декілька фаз [Абдурахманов Д.Т., 2002; Дмитриева Е.В. и др., 2003]. При HBV-інфекції у фазу імунної толерантності спостерігається активна реплікація вірусу в клітинах печінки. При імуногістохімічному дослідженні більше 40 % гепатоцитів у своєму ядрі містять HBcAg («пісочні ядра»). «Пісочні ядра» – морфологічні показники наявності HBcAg, що відображають активну вірусну реплікацію. При цьому в сироватці крові визначаються високі концентрації HBV-ДНК, HBsAg і HBeAg. Морфологічні дослідження печінки на цій стадії не виявляють змін або засвідчують неспецифічні ознаки дистрофії гепатоцитів, у деяких випадках виявляють мінімальні ознаки запальної інфільтрації портальної зони [Crawford J.M., 1999].

У фазу імунної елімінації визначальну роль відіграють активовані NK і специфічні ЦТЛ, які забезпечують елімінацію вірусів і цитоліз інфікованих гепатоцитів. Обов'язковою умовою ефективності імунної відповіді є мінімально необхідна її інтенсивність. Проникнення вірусу в клітини макроорганізму – це, передусім, «сигнал небезпеки» [Matzinger P., 1994], що приводить у стан готовності захисні механізми, спрямовані на елімінацію вірусу. Захисні реакції при вірусній інфекції діляться на неспецифічні, що є компонентом першої лінії захисту, і специфічні – адаптивні, які формуються в процесі відповіді на специфічні антигени. До неспецифічних факторів захисту належать макрофаги, NK, які не експресують ні Т-клітинні, ні В-клітинні рецептори і першими стикаються з вірусами. Їхня функція – розпізнавання й знищення клітин, інфікованих вірусами [Дранник Г.Н., 2006]. Реалізація функцій NK стосовно клітин-мішеней обумовлена експресією на їхній поверхні $CD16^+$ – трансмембранного глікопротеїду, що бере

участь у механізмах передачі сигналу всередину клітини. $CD16^+$-лімфоцити здатні лізувати інфіковані вірусом клітини за відсутності рестрикції за головним комплексом гістосумісності [Ройт А. и др., 2000; Дранник Г.Н., 2006]. $CD16^+$-лімфоцити експресують на своїй поверхні рецептори до ІЛ-12 і ІЛ-2. Підвищення активності $CD16^+$-лімфоцитів, як правило, є наслідком посилення продукції ІЛ-2 активованими Т-лімфоцитами. Активовані NK, у свою чергу, продукують і секретують ІФН-г, який контролює ефективність клітинної імунної відповіді [Тополян А.А., Фрейдлин И.С., 1997]. У результаті прямої стимуляції ІЛ-2, NK перетворюються в клітини, відомі як активовані лімфокіном кілерні клітини [Фрейдлин И.С., 1999; Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000]. Стимуляція NK ІЛ-12, який секретують макрофаги, здатна 100-разово збільшувати активність зазначених клітин, при цьому підсилюється адгезивність $CD16^+$-лімфоцитів, змінюється експресія деяких мембранних молекул [Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000; Маммаев С.Н., 2002]. $CD16^+$-лімфоцити, маючи рецептори для IgG, здатні також уражати клітини-мішені, навантажені антитілами IgG. Ця активність названа антитілозалежною клітинно-опосередкованою цитотоксичністю [Ройт А. и др., 2000].

При ГГС виявлене підвищення вмісту в крові $CD16^+$-лімфоцитів, що відіграють важливу роль в елімінації вірусу з організму [Кинго З.Н. и др., 1997; Жмуровская Л.С., 2002]. При ХГС, за даними одних авторів [Никитин И.Г. и др., 1999], не виявлено статистично достовірних розбіжностей у вмісті цих клітин між групами хворих на ХГС і контролем. За даними інших авторів [Jirillo E. et al., 1996; Kolarski V. et al., 1999; Ивашкин В.Т. и др., 2001; Маммаев С.Н., 2002], встановлено зниження вмісту $CD16^+$-лімфоцитів у крові. У хворих на ХГС виявлено зменшення чисельності популяцій внутрішньопечінкових NK і зниження їхньої кілерної активності [Kawarabayashi N. et al., 2000], що, ймовірно, відіграє важливу роль у персистенції вірусу в організмі. При лікуванні хворих на ХГС інтерфероном-α (ІФН) вміст $CD16^+$-лімфоцитів у крові збільшувався, особливо в разі зникнення HCV-РНК з крові [Wozniakowska-Gesicka T. et al., 2000]. Автори надають зміні цього показника прогностичну цінність.

Найбільше значення в захисті організму хазяїна від HBV і HCV має клітинний вірусоспецифічний поліклональний і мультиспецифічний

імунітет [Mondelli M.U., 1996; Chang K.M. et al., 2001]. Для розвитку адаптивної специфічної імунної відповіді потрібні клітинні контакти між антигенопрезентувальними клітинами і $CD4^+$-лімфоцитами й біологічно активні речовини – цитокіни, які є великою гетерогенною групою низькомолекулярних білків, продукованих моноцитами, тканинними макрофагами, активованими лімфоцитами у відповідь на дію зовнішнього стимулу. Цитокіни регулюють характер, глибину й тривалість імунної відповіді організму на антиген [Ройт А. и др., 2000; Дранник Г.Н., 2006]. За даними Alwabel A. et al. (1993), Marinos G. et al. (1995), Nousbaum J.B. et al. (1995), такі фізіологічні й патологічні процеси, що відбуваються в печінці, як ріст і регенерація печінкової клітини, запальний процес, спричинений вірусом, фіброз і цироз печінки, контролюються саме цитокінами. Дисбаланс у системі цитокінового регуляторного ланцюга – ключова ланка імунних порушень при захворюваннях печінки [Andus T. et al., 1991; Ярилин А.А., 1997].

Особливий інтерес при хронічній HBV- і HCV-інфекції, у зв'язку з імунною основою їх патогенезу, становить біологічна активність ІЛ-12. Одним з найважливіших ефектів ІЛ-12 є спроможність направляти диференціювання $CD4^+$-лімфоцитів у бік Т-хелперів (Th) 1-го типу, відповідальних за активність клітинної імунної відповіді [Mchrotra P. et al., 1993; Rossol S. et al., 1997]. Саме ІЛ-12 є найважливішою сполучною ланкою між механізмами неспецифічного захисту й адаптивною імунною відповіддю [Ferrari C. et al., 1991; Фрейдлин И.С., 1999]. ІЛ-12 має регуляторну функцію, може індукувати проліферацію Т-лімфоцитів незалежно від дії ІЛ-2, є потужним стимулом продукції Th 1-го типу й NK клітинами ІФН-γ, що, у свою чергу, потенціює синтез ІЛ-12 макрофагами. ІЛ-12 підсилює цитотоксичну активність NK та їхню проліферацію, пригнічує синтез IgE, є антагоністом ІЛ-10 й ІЛ-4 [Кашкин К.П., 1998; Кетлинский С.А., 2002]. У той же час відомо, що ІЛ-12 не тільки автокринно активує макрофаги, але й 100-разово, за адекватної його продукції, може збільшувати активність $CD16^+$-лімфоцитів, підсилюючи при цьому їхню адгезивність і змінюючи експресію деяких мембранних молекул [Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2000; Маммаев С.Н., 2002], стимулює активність $CD8^+$ ЦТЛ [Mchrotra P.T. et al., 1998].

При ХГС експресія моноцитами/макрофагами ІЛ-12 знижена [Mchrotra P.T. et al., 1998]. Лікування хворих на ХГС із застосуван-

ням ІФН-α супроводжується збільшенням продукції ІЛ-12 [Осна Н. и др., 1998]. За даними наших досліджень [Рябоконь О.В., 2005], підвищення абсолютної кількості лімфоцитів з експресією антигенів $CD16^+$, $CD4^+$ і вмісту цитокінів ІЛ-2, ІЛ-12 на фоні ІФН-терапії супроводжується формуванням первинної повної й первинної біохімічної ремісії.

Важливою особливістю HCV- і HBV-інфекції є здатність вірусів до тривалої персистенції в організмі хазяїна. При ХГС і ХГВ установлена персистенція й реплікація вірусів не тільки в гепатоцитах, але й у мононуклеарних клітинах периферичної крові, в гранулоцитах, у клітинах кісткового мозку, нирок, підшлункової залози та інших органів [Azzari C. et al., 2000; Crovatto M. et al., 2000; Gowans E.J., 2000; Radkowski M. et al., 2000]. Наявність вірусу в антигенопрезентувальних клітинах, у тому числі в макрофагах, може порушити здатність їх до процесингу й презентації вірусу $CD4^+$-лімфоцитам зі зниженням активації останніх [Серов В.В., Апросина З.Г., 2002]. Локалізація HCV і HBV в імунокомпетентних клітинах дозволяє вірусам «вислизнути» з-під імунного «пресу» [Yoshikura H., Hijikata M., 1996].

$CD4^+$-лімфоцити є «диригентом» імунної відповіді [Дранник Г.Н., 2006; Ройт А. и др., 2000]. Серед їх субпопуляцій виділяють 2 основних типи клітин. Th 1-го типу секретують ІФН-γ й ІЛ-2, у той час як Th 2-го типу – інтерлейкіни 4, 5, 10, 13 та ін. [Чередеев А.Н. и др., 1999; Meyer zum Buschenfelde K.-H., Gerken G., 1996]. Цитокінам, які продукуються Th 1-го типу, приділяється провідна роль у здійсненні регуляції противірусного імунітету [Romagnani S., 1994; Mosmann R.T., Sad S., 1996], тому що проліферація Th 1-го типу веде до стимуляції функцій Т-лімфоцитів, NK, макрофагів і розвитку імунної відповіді за клітинним типом [Ройт А. и др., 2000; Маммаев С.Н., 2001, 2002]. Баланс між Th 1-го і Th 2-го типу підтримує ІЛ-12, який спроможний не тільки впливати на вміст Th 1-го типу, але й стимулювати їхню проліферацію як паракринний фактор [Бойчук С.В., Мустафин Н.Г., 2001; Дранник Г.Н., 2006].

Одним з найважливіших цитокінів, секретованих Th 1-го типу, є ІЛ-2 – пара- і автокринний регулятор процесів проліферації й диференціювання практично всіх видів імунокомпетентних клітин, насамперед Т-лімфоцитів. ІЛ-2 регулює експресію на цитоплазматичних мембранах клітин рецептора ІЛ-2R й інших молекул, а також впливає на

функціональну активність Т-хелперів, цитотоксичних лімфоцитів, макрофагів, В-лімфоцитів. Зв'язування ІЛ-2 з його специфічними рецепторами (ІЛ-2R), експресованими на різних клітинах імунної системи, викликає клональну експансію антигеноспецифічних $CD8^+$-лімфоцитів, підвищує функціональну активність NK, веде до активації макрофагів [Dienstag J., 1990; Mosmann R.T., Sad S., 1996]. Активація Т-лімфоцитів в умовах недостатнього вмісту або за відсутності ІЛ-2 призводить до їхнього апоптозу [Бойчук С.В., Мустафин Н.Г., 2001].

Важливу роль у звільненні організму від вірусу відіграє імунний цитоліз, індукований Т-клітинною цитотоксичністю, спрямованою проти вірусу й інфікованих вірусом клітин [Dienstag J., 1990; Schwartz B. et al., 1991]. Для диференціювання $CD8^+$-лімфоцитів у ЦТЛ, спроможні здійснювати кілінговий ефект і проліферацію останніх, необхідне не тільки розпізнавання антигена, який закладено в HLA I класу на мембрані гепатоцитів, і наявність часу для створення клону специфічних Т-кілерів, але й автокринне та паракринне забезпечення $CD8^+$-лімфоцитів ІЛ-2 [Ройт А. и др., 2000; Бойчук С.В., Мустафин Н.Г., 2001].

При HCV-інфекції виявлено пряму залежність видужання або хронізації від різної активності Th 1-го і Th 2-го типів лімфоцитів [Diepolder H.M. et al., 1997; Малый В.П., Лядова Т.И., 2003]. Сильна вірусоспецифічна $CD4^+$ Т-клітинна відповідь із продукцією цитокінів Th 1-го типу при ГГС сприяє елімінації вірусу та видужанню [Diepolder H.M. et al., 1995; Kaneko T. et al., 1997]. При ГГС виявлена тенденція до зростання вмісту в сироватці крові ІЛ-2 й ІФН-г, що підсилює експресію антигенів HLA II класу на поверхні антигенопрезентувальних клітин [Kawakami Y. et al., 2000; Курамшин Д.Х. и др., 2001]. Стабілізація Т-лімфопенії в гостру фазу HCV-інфекції розглядається як критерій загрози хронізації [Абдукадырова М.А., 2002]. Проведені дослідження при ГГС показали перевагу кількості Th 1-го типу над кількістю Th 2-го типу в запальних клітинних інфільтратах і зворотне співвідношення числа цих типів хелперних лімфоцитів й продукованих ними цитокінів у випадку хронізації гепатиту [Tsai S.L. et al., 1997]. Інформація про найбільш активну Т-хелперну відповідь при ГГС з видужанням робить обґрунтованим раннє застосування терапії, спрямованої на активацію й модифікацію імунної відповіді. Раннє призначення ІФН-α та індукторів ІФН виявилося ефективним при ГГС

[Пеньков Д.Б., Малый В.П., 2002]. Однак при гострій HCV-інфекції, що закінчилась видужанням, вірусоспецифічні $CD4^+$-Т-лімфоцити й цитотоксичні $CD8^+$-Т-лімфоцити тривалий час, навіть після зникнення anti-HCV, виявляються в периферичній крові [Pape G.R. et al., 1999]. Це дозволяє припускати, що клінічне і вірусологічне видужання при HCV-інфекції, очевидно, не означає повної ерадикації вірусу, який у мінімальних кількостях зберігається під контролем імунної відповіді [Ferrari C. et al., 1999; Pape G.R. et al., 1999].

При ХГС проліферативна відповідь $CD4^+$-лімфоцитів на HCV досить слабка і спрямована проти меншого числа епітопів, що дозволяє припускати «клональне виснаження» противірусних Т-лімфоцитів [Cramp M.E. et al., 1999; Gerlach J.T. et al., 1999; Серов В.В., Апросина З.Г., 2002]. Дослідження специфічної $CD4^+$ хелперної відповіді в периферичній крові хворих із хронічною HCV-інфекцією в різних стадіях недуги виявили пряму залежність активності її від тривалості захворювання, а також перевагу $CD4^+$-Т-хелперів, що розпізнають core й NS4 антигени [Botarelli P. et al., 1993; Kakumu S. et al., 1997]. Ступінь депресії клітинної ланки імунітету тим більший, чим тяжчий патологічний процес у печінці [Tsai S.L. et al., 1997; Pape G.R. et al., 1999]. Крім цього, у хворих на ХГС із активною реплікацією вірусу відзначене зниження кількості специфічних $CD4^+$-лімфоцитів, дія яких спрямована як на ядерні, так і на неструктурні компоненти вірусу [Woitas R.P. et al., 1997; Бадья С.А., 2000]. Аналіз кількісного і якісного складу лімфоцитів периферичної крові показав, що у хворих на ХГС спостерігається істотне зниження абсолютного й відносного вмісту $CD4^+$- й $CD8^+$-лімфоцитів на фоні нормальної кількості $CD3^+$-лімфоцитів, що пов'язано, ймовірно, із збільшенням числа низькодиференційованих клітин [Гусев Д.А., 2001]. Результати досліджень свідчать, що HCV здатен персистувати навіть за наявності активної цитотоксичної відповіді [Koziel M.J., Walker B.D., 1997; Nelson D.R. et al., 1997]. Хронічний процес при HCV-інфекції формується у 80-85 % хворих [Балаян М.С., Михайлов М.И., 1999; Серов В.В., Апросина З.Г., 2002].

При ГГВ, який завершується одужанням, виникає сильна CD4+ Th1 відповідь (детермінована проліферацією або продукцією цитокінів), специфічна для HBc- і HBe-антигенів, тоді як відповіді на оболонкові

антигени слабші [Ferrari C. et al., 1990; Jung M.C. et al., 1995]. При HBV-інфекції основною і майже єдиною мішенню є клітини, що містять HBcAg. Це відповідає його антигенності, що в багато разів вища за інші антигени HBV. Частково Т-клітини розпізнають pre-S2 і дуже слабо HBsAg. Присутність у гепатоцитах тільки HBsAg до їх лізису не веде [Соринсон С.Н., 1998]. Кількість $CD8^+$ цитотоксичних Т-лімфоцитів у хворих на ГГВ значно більша, ніж у хворих на ХГВ, до того ж при ГГВ ЦТЛ специфічні головним чином для протеїнів оболонки і полімерази, а не для HBc/HBe антигенів, що властиво функції $CD4^+$ Th. Всі Т-клітинні відповіді при ХГВ значно слабші, порівняно з ГГВ [Ferrari C. et al., 1990; Jung M.C. et al., 1995]. Допускається, що головний дефект Т-клітин при ХГВ зумовлений недостатньою функцією саме $CD4^+$ Th 1-го типу, що веде до порушення утворення ЦТЛ з клітин попередників [Milich D.R., 1997].

У хворих на HBV-інфекцію можлива дисоціація між механізмами, відповідальними за цитоліз і кліренс вірусів. ЦТЛ, продукуючи високі рівні цитокінів, можуть глибоко пригнічувати генну експресію і реплікацію HBV, не знищуючи гепатоцити [Guidotti L.G., Chisari F.V., 1996; Mancini M. et al., 1996]. Показано, що процес нецитолізного кліренсу HBV в 10-100 разів сильніший, ніж шлях, що призводить до деструкції гепатоцитів, і опосередковується ІФН-γ, фактором некрозу пухлин α, які секретують ЦТЛ. Зазначені цитокіни пригнічують реплікацію вірусів у гепатоцитах, не руйнуючи останні (елімінують частинки вірусу, всередині яких міститься нуклеокапсид і дестабілізують вірусну РНК) [Mchrotra P. et al., 1993; Guidotti L.G., Chisari F.V., 1996]. При ХГВ специфічні оболонкові ЦТЛ не виявляються [Milich D.R., 1997]. Після ГГВ хронізація настає у 5-10 % хворих [Соринсон С.Н., 1998].

У деяких хворих на HBV-інфекцію процес може перейти у фазу інтеграції, коли віремія значно зменшується або відсутня. Клонами гепатоцитів, що містять інтегровану HBV-ДНК, продукується HBsAg (матово-склоподібні гепатоцити, що містять надмірну кількість HBsAg) [Marusawa H. et al., 2000; Абдурахманов Д.Т., 2002]. HBV-ДНК у більшості хворих в сироватці крові не визначається, але може бути в тканині печінки, при цьому у будь-який момент, під дією різних чинників, вірус може реактивуватися [Marusawa H. et al., 2000].

Важливо, що морфологічні ознаки не свідчать про реплікативну активність вірусу. Так, високій реплікативній активності HBV можуть відповідати помірні морфологічні зміни в печінці [Moreno A. et al., 1993; Zavalgia C. et al., 1997]. На відміну від HBV, HCV не продукує проміжних ДНК-форм і геном його не здатний інтегруватися в геном клітини хазяїна [Серов В.В., Апросина З.Г., 2002].

При хронічній HBV-інфекції у хворих із наявністю HBeAg-негативного мутанта або змішаної популяції вірусу («дикий» тип вірусу і HBeAg-негативний мутант) реплікація HBV може періодично поновлюватися, що характеризується наростанням сироваткових рівнів активності амінотрансфераз, появою і збільшенням у сироватці кількості HBV-ДНК [Серов В.В., Апросина З.Г., 2002]. Відсутність повної ерадикації HBV в подальшому може привести до формування ЦП і ГЦК [Шерлок Ш., Дули Дж., 2002].

Перебіг і результат HBV- й HCV-інфекції залежать і від фенотипної резистентності макроорганізму, ослаблення якої можливе під впливом умов як виробничого, так і невиробничого середовища. В умовах техногенного пресингу у працюючих, що зазнають контакту з виробничими несприятливими факторами різної природи: хімічної, біологічної, фізичної (у робочих гальванічних цехів, що випускають чисті метали, які застосовують композицію акрилових сполук, під впливом локальної вібрації, неіонізуючого електромагнітного випромінювання тощо), спостерігається висока частота вторинної імунної недостатності, що характеризується зниженням показників клітинного імунітету й, насамперед, числа $CD4^+$-лімфоцитів [Суворов Г.А. и др., 2002; Дуева Л.А., 2003; Козлова О.Л., 2003].

Зниження клітинного імунітету виявлене й у пацієнтів, які часто вживають алкоголь, навіть у помірній кількості [Скалыга И.М., Петруня А.М., 1998]. Етанол при ХГС впливає не тільки самостійно (пряма токсична дія), але й потенціює вірусний ефект, сприяючи підвищенню рівня HCV-РНК у сироватці крові [Oshita M. et al., 1994]. Посилення ефектів HCV пов'язують з обумовленим етанолом пригніченням факторів клітинного й гуморального імунітету [Corrao G., Arico S., 1998; Pessione F. et al., 1998].

У наших роботах [Рябоконь О.В., 2002; Андрейчин М.А., Рябоконь О.В., 2004; Рябоконь О.В. та ін., 2004] показано, що прогресу-

вання ХГС зумовлене розвитком імунодепресії Т-клітинної ланки імунітету, наявністю дисбалансу продукції цитокінів. Основними показниками прогресування ХГС є зниження вмісту лімфоцитів у крові з експресією $CD16^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD3^+$, цитокінів ІЛ-12 та ІЛ-2. При цьому глибина зрушень у показниках імунного статусу хворих на ХГС залежить від наявності додаткового впливу шкідливих факторів виробництва й алкоголю. У працівників промислових підприємств зі шкідливими умовами праці ХГС характеризується найзначнішим зниженням абсолютної кількості $CD4^+$- й $CD8^+$-лімфоцитів, вмісту ІЛ-12 у сироватці крові. Найнижча відносна кількість $CD3^+$-, $CD4^+$-, $CD8^+$-й абсолютна кількістю $CD4^+$-лімфоцитів, CD4/CD8, ІЛ-12 була зареєстрована у хворих на ХГС, які зловживають алкоголем (табл. 1).

Таблиця 1

Параметри клітинної імунної відповіді хворих на ХГС за наявності додаткових шкідливих факторів довкілля (M±m)

Показник	Здорові люди, n=45	Хворі		
		I група (без впливу шкідливих факторів), n=32	II група (зі шкідливими умовами праці), n=34	III група (зі зловживанням алкоголем), n=28
Лімф., абс.	2,12±0,19	1,79±0,06	1,58±0,07 * **	1,67±0,13 *
$CD3^+$, %	69,1±1,4	48,6±0,4 *	50,3±0,9 *	45,1±0,8 * ** ***
$CD3^+$, абс.	1,47±0,14	0,86±0,03 *	0,79±0,05 *	0,75±0,08 *
$CD4^+$, %	44,6±1,3	31,0±0,3 *	32,4±0,7 *	29,4±0,7 * ** ***
$CD4^+$, абс.	0,93±0,07	0,56±0,01 *	0,49±0,03 * **	0,48±0,03 * **
$CD8^+$, %	25,2±0,9	21,6±0,2 *	22,1±0,3 *	20,4±0,4 * ** ***
$CD8^+$, абс.	0,55±0,07	0,39±0,01 *	0,34±0,02 * **	0,34±0,03 *
CD4/CD8	1,79±0,10	1,46±0,01 *	1,43±0,02 *	1,43±0,04 *
$CD16^+$, %	15,0±1,1	9,9±0,4 *	9,8±0,4 *	9,6±0,5 *
$CD16^+$, абс.	0,31±0,02	0,17±0,01 *	0,15±0,02 *	0,15±0,03 *
ІЛ-12, пкг/мл	195,41±11,77	107,44±4,98 *	63,13±6,68 * **	58,34±6,95 * **
ІЛ-2, МО/мл	212,62±10,37	99,17±5,06 *	89,64±7,58 *	88,54±11,52 *

Примітки (тут і в табл. 2): * – різниця достовірна ($p<0,05$) порівняно зі здоровими людьми; ** – з показниками хворих I групи; *** – з показниками хворих II групи.

Між імунною, нервовою та ендокринною системами існує надзвичайно тісний функціональний зв'язок й активація або пригнічення однієї із систем призводить до істотних зрушень в інших [Казмірчук В.Є., Мальцев Д.В., 2004]. Більша частина лімфоїдних тканин має пряму симпатичну іннервацію. Нервова система прямо або опосередковано контролює секрецію різних гормонів, зокрема катехоламінів. Особливе значення мають цитокіни – медіатори локальної взаємодії, найважливішою функцією яких є забезпечення погодженої дії імунної, нервової та ендокринної систем у відповідь на стрес [Foxwell B.M., 1992; Ешану В.С., 2004]. Цитокіни забезпечують зв'язок між цими системами й служать для їхнього залучення в організацію та регуляцію захисних реакцій [Сепиашвили Р.И., 2003; Симбирцев А.С., 2003]. У той же час нервові та ендокринні клітини чутливі до цитокінів, які продукуються лімфоцитами [Казмірчук В.Є., Мальцев Д.В., 2004]. Інфекційні захворювання є стресфакторами для організму й спричиняють зміни, які аналогічні загальному адаптаційному синдрому [Кашуба Э.А. и др., 2003]. В умовах впливу стресу взаємодія між імунною й нейроендокринною системами переходить на інший якісний і кількісний рівень [Лаповец Л.Е., Лукин Б.А., 2003].

Відповідно до сучасних даних, функціональний стан вегетативної нервової системи, який можна оцінити при дослідженні варіабельності ритму серця розглядається як міра запасів енергії регуляторних систем організму, їхньої стійкості до екстремальних факторів, балансу систем захисних і компенсаторно-пристосувальних процесів, ресурсів для видужання при хворобах і ризику катастрофічних порушень здоров'я [Heart rate variability, 1996; Вейн А.М., 2000]. Зміна ВРС – універсальна оперативна реакція організму у відповідь на зміни його зовнішнього й внутрішнього середовища. Неспецифічною основою всіх адаптивних реакцій є зміни енергетичного обміну, що визначає подальший ланцюг регуляторних метаболічних і структурних змін в організмі. Енергетичні та метаболічні зрушення відображаються у змінах нейровегетативної регуляції й визначають характер адаптивних реакцій, від яких багато в чому залежить ступінь тяжкості й вислід захворювання [Баевский Р.М., Берсенева А.П., 1997]. При цьому високий рівень варіабельності ритму серця є ідентифікатором висо-

ких резервів і характеризує адекватні реакції систем регуляції на різновиди стресу [Цой Е.Г. и др., 2003].

В наших роботах [Рябоконь О.В., Колесник Ю.М., 2003; Рябоконь О.В., 2005, 2006] показано, що у хворих на ХГС, поряд з дисбалансом імунної відповіді, зменшуються запаси енергії регуляторних систем організму, що проявилося зниженням показника загальної потужності спектру варіабельності ритму серця (Total power), потужності спектру впливу гуморальних систем (VLF), спектру низькочастотних (LF) і високочастотних коливань (HF). При цьому варіабельність ритму серця була зменшена переважно за рахунок симпатичних впливів (LF), що підтверджує збільшення частки парасимпатичних впливів (HF) у загальному спектрі вегетативної регуляції, зниження частки симпатичних впливів та індексу вегетативного балансу (LF/HF). Виявлені зміни показників варіабельності ритму серця у хворих на ХГС поєднувалися з ендокринними порушеннями: зниженням вмісту кортизолу в сироватці крові і депонованих еритроцитарних катехоламінів. За наявності впливу шкідливих факторів довкілля зазначені зміни показників імунного статусу хворих на ХГС поєднувалися з найзначнішими зрушеннями параметрів нейроендокринного статусу. Порівняльний аналіз параметрів варіабельності ритму серця у хворих, які не мали впливу додаткових шкідливих факторів довкілля (I група), і пацієнтів, які тривало працювали на промислових підприємствах зі шкідливими умовами праці (II група), показав, що в останніх загальна потужність варіабельності ритму серця і потужність спектру дуже низьких частот, а також вміст депонованих в еритроцитах катехоламінів нижчі. У пацієнтів які, зловживали алкоголем (III група), потужність ВРС в усіх ділянках спектру і вміст депонованих в еритроцитах катехоламінів були нижчі, ніж у хворих I групи. Крім того, порівняння параметрів ВРС у хворих II і III груп зареєструвало найнижчу потужність спектру HF у пацієнтів, які зловживали алкоголем (табл. 2).

В адаптації до несприятливих умов довкілля нейрогормональний фон організму, за даними багатьох авторів [Потеряева Е.Л. и др., 2001; Исмаилова А.А., 2003], має вирішальне значення і відіграє важливу роль в адаптаційних процесах, визначаючи перебіг і вислід хвороби.

Таблиця 2

Параметри нейроендокринного статуту хворих на ХГС за наявності додаткових шкідливих факторів довкілля (M±m)

Показник	Здорові люди, n=45	Хворі		
		I група (без впливу шкідливих факторів), n=32	II група (зі шкідливими умовами праці), n=34	III група (зі зловживанням алкоголем), n=28
Total power, мс^2	2624,04± 139,47	1814,59± 114,89 *	1449,31± 128,13 * **	1102,41± 141,15 * **
VLF, мс^2	785,77±45,71	660,90±29,85	456,53± 32,19 * **	398,23± 46,69 * **
LF, мс^2	864,87±40,07	483,98±31,14 *	411,97± 38,82 *	324,41± 41,09 * **
LF norm, %	52,46±1,78	47,34±1,18	45,75±1,76 *	53,73±1,91 **
HF, мс^2	832,06±56,64	625,49±32,01 *	569,56± 36,68 *	342,77± 51,79 * ** ***
HF norm, %	42,37±1,77	50,16±1,19 *	53,28±1,63 *	43,18±1,79 **
LF/HF	1,51±0,11	1,19±0,10	1,14±0,12 *	1,62±0,26
Кортизол, нг/мл	184,71±15,68	137,02±13,19	123,16±15,48 *	126,68±19,07 *
Cont CA, ум.од	11,47±0,29	8,40±0,13 *	7,29±0,19 * **	7,86±0,24 * **

У пошкодженні печінки при HBV- і HCV-інфекціях беруть участь різні механізми: прямий цито- або віропатичний ефект вірусів, що розвивається в процесі життєдіяльності HBV і HCV в клітинах; імуноопосередковані механізми, які спрямовані на внутрішньоклітинні антигени вірусів; індукований вірусом автоімунний механізм. Віропатична активність HBV виявляється морфологічно у вигляді «матово-склоподібних» і «пісочно-ядерних» гепатоцитів. Перші є клітинами, що містять надмірну кількість HBsAg, внаслідок його неефективної секреції, другі є морфологічним показником наявності HBcAg, що відображає активну вірусну реплікацію [Crawford J.M., 1999]. Віропатична активність HCV полягає в його участі у розвитку жирової дистрофії гепатоцитів, за допомогою того, що cor білок вірусу взаємодіє в печінці з аполіпопротєїном і порушує метаболізм ліпідів

[Shi S.T. et al., 2002]. Цитопатична активність HBV і HCV виявляється в процесі вірусної реплікації у клітинах, індукуючи апоптоз [Дмитриева Е.В. и др., 2003]. HBV володіє безпосереднім проапоптозним ефектом шляхом проапоптозної дії специфічних антигенів, що утворюються в процесі реплікації вірусу – X-білка HBV [Kim H. et al., 1998]. HCV активує апоптоз шляхом безпосередньої проапоптозної дії вірусних білків (core білка), що утворюються в процесі реплікації вірусу [Honda M. et al., 2000; Kalkeri G. et al., 2001], шляхом підвищення на клітинній мембрані кількості рецепторів – Fas-антигенів [Nasir T. et al., 2000]. HCV також руйнує мітохондрії, що проявляється в підвищенні перекисного окислення ліпідів при ХГС, а це призводить до дисфункції мітохондрій і знижує вміст мітохондріальної дезоксирибонуклеїнової кислоти [Barbaro G. et al., 1999].

Апоптоз відіграє провідну роль у пошкодженні печінки внаслідок клітинної імунної відповіді, особливо опосередкованої ЦТЛ. Лімфогістіоцитарний інфільтрат, збагачений $CD8^+$ Т-клітинами, гістологічно виявляється в портальних трактах і у печінкових часточках [Crawford J.M., 1999]. Ці клітини при гепатиті В можуть лізувати автологічні гепатоцити, що вказує на участь ЦТЛ в ураженні тканини печінки [Eddleston A. et al., 1992]. Встановлено, що введення HBsAg-специфічних ЦТЛ трансгенним мишам, в яких на гепатоцитах експресовано поверхневий антиген HBV, індукувало апоптоз гепатоцитів. Крім того, в цій моделі ЦТЛ були знайдені в безпосередній близькості до гепатоцитів, в яких виявлена фрагментація ДНК [Москалева Е.Ю. и др., 2000]. Наслідком взаємодії ЦТЛ й інфікованої клітини є загибель клітини-мішені шляхом апоптозу, що розвивається в результаті надходження в клітину молекул гранзимів, які секретуються Т-кілерами. Гранзими проникають у клітину-мішень через пори, які утворюються в її мембрані при полімеризації молекул перфорину, що також секретуються кілерами [Ярилин А.А., 2001]. ЦТЛ $CD8^+$-лімфоцити тільки запускають цитолізну реакцію, але не беруть участі в безпосередньому руйнуванні клітин-мішеней. Кілерна клітина може спричинити руйнування декількох клітин-мішеней, залишаючись при цьому неушкодженою і функціонально активною [Дранник Г.Н., 2006]. При взаємодії цитотоксичного Т-лімфоцита з клітинами-мішенями не потрібно участі костимулювальних молекул. Порушення ж генерації

сигналів призводить до дефектів активації клітин [Сепиашвили Р.И., 2003].

ЦТЛ ініціюють апоптоз інфікованих клітин не тільки за допомогою перфорин-гранзимного комплексу, але й через систему Fas R/Fas L внаслідок взаємодії розчинного й експресованого на поверхні активованих лімфоцитів Fas L з Fas-рецептором клітин-мішеней [Ярилин А.А., 2001]. Активація Т-лімфоцитів супроводжується посиленням експресії Fas-лігандів. Приєднання ліганда до Fas-рецептора на гепатоцитах веде до апоптозу клітини-мішені. У печінці пацієнтів з ХГВ і ХГС в зонах активного запалення часто виявляються активовані лімфоцити, які експресують FasL [Hayashi N., Mita E., 1997], а гепатоцити проявляють підвищену експресію Fas [Ohishi M. et al., 1995]. При ХГС [Hiramatsu N. et al., 1994] і ХГВ [Mochizuki K. et al., 1996] спостерігається підвищена експресія Fas на гепатоцитах переважно в перипортальній ділянці, особливо в зонах активного запалення і ступінчатого некрозу [Searle J. et al., 1997]. У хворих на ХГВ і ХГС виявлена пряма статистично значуща кореляція рівня апоптозу гепатоцитів з рівнем експресії Fas L клітинами лімфогістіоцитарного інфільтрату [Дмитриева Е.В. et al., 2002]. Апоптотозні тільця фагоцитуються, оскільки їх мембрани тривалий час залишаються непошкодженими, що запобігає звільненню віріонів. Морфологічними проявами апоптозу, крім тілець Каунсильмена, є також ступінчаті некрози [Schulte-Hermann R. et al., 1995].

Важливе значення в пошкодженні печінки мають і автоімунні механізми. Основними медіаторами автоімунних механізмів є Т-лімфоцити, які сенсибілізовані до ліпопротеїду печінки людини й інших білків, що входять до складу мембран і мікросом гепатоцитів. Т-лімфоцити розпізнають вірусіндуковані компоненти клітин печінки як «чужі». Проти вірусних антигенів і власних компонентів клітин активується клітинна і гуморальна імунна відповідь. Така реакція розповсюджується і на неінфіковані гепатоцити, які також стають «клітинами-мішенями». Це, у свою чергу, при реплікативному варіанті ХГВ визначає безперервне прогресування процесу [Соринсон С.Н., 1998].

При ХГВ і ХГС важливою ланкою патоморфологічних змін у печінці є її фіброзування. Тривале (роками) перебування HBV і HCV в клітинах печінки сприяє деструктивним процесам, що ведуть до

прогресування фіброзу і розвитку цирозу печінки [Серов В.В., Апросина З.Г., 2002]. При низькій морфологічній активності запального процесу, помірному підвищенні активності амінотрансфераз (від 2 до 5 норм) цироз печінки розвивається у 30 % хворих протягом 13 років. Особливо високий ризик формування цирозу печінки у хворих з тяжким ступенем хронічного вірусного гепатиту з реплікацією HBV. При високій активності запального процесу, перш за все з мостоподібними некрозами, цироз печінки формується в середньому через 3,5 роки [Серов В.В., Апросина З.Г., 2002], а у 40-50 % хворих протягом 5 років [Абдурахманов Д.Т., 2002].

Відповідно до сучасних уявлень, при хронічних гепатитах будь-якої етіології розростання позаклітинного матриксу печінки є основою утворення фіброзу печінки, при ушкодженні якої (вірусом або іншим агресивним агентом) запускається фіброгенна функція зірчастих клітин Іто, які трансформуються в колагенопродукувальні одиниці [Arthur M.J.P., 1995].

У механізмах фіброгенезу важливе значення відводять цитокінам, синтез яких може стимулювати будь-який антиген. Внаслідок дії HCV макрофаги печінки секретують цитокіни різноспрямованої дії (туморонекрозний фактор α – TNF-α, інтерлейкін-1, ІЛ-6, трансформаційний фактор росту 1β – TGF). Висока концентрація TNF-α у сироватці крові хворих на хронічні гепатити [Маммаев С.Н. и др., 2000] опосередковано підсилює апоптоз гепатоцитів, що, у свою чергу, сприяє активації зірчастих клітин Іто [Liu X. et al., 2001; Gressner A.M. et al., 2002] і трансформації їх у міофібробласти. В експериментальних дослідженнях установлена участь TNF-α в активації ліпоцитів [Knittel T. et al., 1997]. TNF-α, так само як і ІЛ-1β, не тільки активує синтез ДНК і проліферацію зірчастих клітин Іто [Gerok W. et al., 1991], але й потенціює дію потужного стимулятора синтезу колагену – TGF-β1 [Kanzler S. et al., 1999].

TGF-β1 – гомодимерний пептид, відомий як сильний інгібітор клітинної проліферації [Stolz D.B., Michalopoulos G.K., 1998], що під час регенерації печінки є антагоністом для факторів стимуляції [Fausto N., Mead J.E., 1999]. TGF-β1 синтезується макрофагами печінки, ендотелієм синусоїдів, зірчастими клітинами Іто, сприяючи міграції останніх у зону ушкодження та їхній проліферації [Boros P.,

Miller C.M., 1995], тобто регуляція фіброгенної активності зірчастих клітин Іто здійснюється як за допомогою паракринного, так і автокринного механізму [Ройт А. и др., 2000; Фадєєнко Г.Д., 2000]. TGF-β1 може блокувати запальну реакцію, одночасно розгальмовується синтез колагену й забезпечується ремоделювання позаклітинного матриксу [Friedman S.L. et al., 2000; Sebdlaczek N. et al., 2001; Lewindon P.J. et al., 2002]. У результаті в просторі Діссе формується патологічний колагеновий матрикс, що перешкоджає нормальному обміну речовин між кров'ю синусоїдів і гепатоцитами [Ющук Н.Д. и др., 2002]. Крім TGF-β1, проліферацію фібробластів стимулює ІЛ-4. Системи цих цитокінів перебувають у тісному взаємозв'язку [Tiggelman A.M. et al., 1995].

У свою чергу, фіброгенний потенціал синусоїдних клітин регулюють ІФН-γ, ІЛ-6, простациклін, простагландини Е2, Е1, під дією яких фіброгенез урівноважується процесами фібролізу за рахунок посилення дії металопротеїназ, що руйнують колаген [Gressner A.M., Bachem M.G., 1994; Детлеф Ш., 2001]. Під впливом ІФН-γ зменшується рівень ІЛ-4 й TGF-β1. ІЛ-6 пригнічує продукування макрофагами печінки інтерлейкіну-1 й TNF-α, бере участь в активації металоматриксних протеїназ [Gressner A. et al., 1992; Громашевська Л.Л., 2001].

Роль цитокінів у регуляції фіброзу печінки при ХГС до кінця не з'ясована [Фадєєнко Г.Д., 2000; Friedman S.L. et al., 2000]. При перевазі процесів фіброзування у хворих на ХГС виявлено значне підвищення вмісту таких цитокінів, як TNF-α і TGF-β1 [Koziel M.J., 1999]. При імуногістохімічному дослідженні в гепатобіоптатах хворих привертало увагу позитивне забарвлення для TGF-β1 в ділянках із запаленням і фіброзом, тоді як у зразках здорової печінки позитивних світінь не було [Kinnman N. et al., 2000]. На експериментальних моделях із застосуванням моноклональних anti-TGF-β1 показано зменшення фіброзу [Галимова С.Ф. и др, 2001]. Виявлено пряму кореляцію між підвищенням вмісту TGF-β1 у сироватці крові та індексом гістологічної активності в тканині печінки хворих на ХГС [Маммаев С.Н., 2001]. Підвищення рівня TGF-β1 у сироватці крові корелювало з утворенням великої кількості колагену І типу як у портальних трактах, так і у просторі Діссе [Игнатов В.А., 2001]. Виявлено кореляцію між вмістом TGF-β1 у сироватці крові й рівнем фіброзу печінки за дани-

ми біопсії, проведеної двічі з проміжком у три роки. Прогресування фіброзу відбувалося паралельно підвищенню вмісту TGF-β1 у сироватці крові [Neuman M.G. et al., 2002]. Реплікація HCV, ймовірно, стимулює у хворих на ХГС коекспресію TGF-β1 і відіграє певну роль у створенні умов для гепатокарциногенезу [Tanaka S. et al., 1996]. Вміст TGF-β1 у сироватці крові може бути використаний як індикатор прогресування фіброгенезу та у випадку післяопераційної біліарної атрезії [Kobayashi H. et al., 2001].

Думка різних дослідників про продукцію ІЛ-6 при HCV-інфекції неоднозначна. За даними одних авторів [Дьяченко А.А. и др., 2001; Мороз Л.В., 2001], у хворих на ГГС виявлене збільшення в сироватці крові вмісту цього цитокіну. За даними інших [Маммаев С.Н. и др., 2000; Волчкова Е.В. и др., 2001], вміст ІЛ-6 вірогідно не відрізнявся від показників норми. Вважають [Шульпекова Ю.О. и др., 2001], що статистично достовірне підвищення в сироватці крові хворих на HCV-інфекцію вмісту ІЛ-6 свідчить про наявність позапечінкових проявів і спостерігається в основному у хворих із цитопеніями.

При ГГС із самовиліковуванням фіброгенез урівноважується процесами фібролізу, активація яких відіграє важливу роль наприкінці захворювання [Детлеф Ш., 2001]. За ІФН-терапії у хворих на ХГС вміст TGF-β1 знижується, наближаючись при успішному лікуванні до контрольного рівня [Koziel M.J., 1999], темпи розвитку фіброзу сповільнюються [Zein N.N., 1998], різко зменшується кількість апоптозних клітин, що корелює зі зменшенням вираженої портальної й лобулярної інфільтрації в печінці [Arends M.J., Wyllie A.H., 1991]. Вважають [Павловська М., 2002], що збільшення вмісту ІЛ-6 на ранньому етапі лікування є необхідною умовою ерадикації HCV. При тривалій персистенції вірусу в печінці процес втрачає здатність до самообмеження, розвивається дисбаланс між синтезом і розпадом екстрацелюлярного матриксу з перевагою першого, що призводить до фіброзу й цирозу [Walsh K.M. et al., 2002].

Розвиток фіброзу печінки, а надалі й цирозу, можливий у результаті патогенної дії не тільки HCV, але й інших факторів як виробничого, так і невиробничого характеру. Більшість шкідливих промислових речовин (ртуть, марганець, свинець, органічні розчинники та ін.) незалежно від шляху проникнення в організм депонуються в печінці,

піддаючись у ній повній або частковій нейтралізації, та екскретуються [Агзамова Г.С., 2001]. За більш-менш тривалого контакту навіть із невеликими концентраціями промислових гепатотропних отрут можливий розвиток дистрофічних змін у печінкових клітинах, порушення внутрішньопечінкового кровообігу, розширення перипортальних полів з масивною лімфогістіоцитарною інфільтрацією, що поширюється на периферію часточки [Измеров Н.Ф., 1996; Ткачишин В.С., 2003]. При хронічній інтоксикації морфологічна картина печінки в основному не залежить від виду токсичної речовини й умов інтоксикації. Однак токсична дія багатьох гепатотропних речовин підвищується при вживанні алкоголю. Цироз частіше виникає при фонових захворюваннях печінки в осіб, які страждають на алкоголізм або перенесли вірусний гепатит [Ткачишин В.С., 2003].

Дія алкоголю визначається кількістю вжитого етанолу. Умовною одиницею є 10 мл етанолу (96 % спирту). Вона еквівалентна 25 мл горілки, 100 мл вина, 200 мл пива. Вважається, що характер алкогольного напою має істотно менше значення, ніж абсолютна кількість вжитого етанолу [Хазанов А.И., 2003]. До 1995 р. безпечними вважали середні щоденні дози алкоголю, що відповідають 30 мл етанолу. При цьому підкреслювалася небажаність щоденного вживання алкоголю й прийому його натще [Lieber Ch.S., 2000; Seitz H.K. et al., 2000]. Після 1995 р. безпечними щоденними дозами вважають 10-20 мл етанолу в день, але для хворих з алкогольними й вірусними захворюваннями печінки безпечних доз не існує [Хазанов А.И., 2003]. В осіб, які споживають небезпечні дози алкоголю (більше 60 г/день для чоловіків та більше 40 г/день для жінок), ризик розвитку цирозу печінки і декомпенсації ХГС в 2-3 рази вищий. Алкоголь вважають незалежним фактором прогресування хвороби печінки у хворих на HCV-інфекцію [Wiley T.E. et al., 1998]. Продукцію колагену стимулюють не тільки вірусна інфекція, але й прийом алкоголю, навіть у випадках помірного його вживання [Vokoyama H. et al., 1995; Westin J. et al., 2002]. Подвійний характер ушкодження позначається на тяжчому перебігу хвороби, ніж при «чистих» вірусних цирозах печінки, а також частішому виникненні первинного раку печінки [Khan M.K. et al., 1998]. У розвитку цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми важливу роль відіграє алкоголь за рахунок механізмів, що призводять до акти-

вації вірусної реплікації, підвищення різноманітності квазівидів HCV, збільшення загибелі гепатоцитів [Takahashi K. et al., 2001; Vento S., Cainelli F., 2002]. На думку багатьох авторів [Сюткин В.Е. и др., 2000; Танащук Е.Л. и др., 2001], для розвитку HCV-асоційованого ЦП необхідний не тільки вірусний фактор, але й додаткові пошкоджуючі фактори. В експериментальній роботі доведена міофібробластична активація зірчастих клітин Ito під впливом етанолу [Tsukamoto H. et al., 1996]. За даними наших досліджень [Андрейчин М.А., Рябоконь О.В., 2004; Рябоконь О.В., 2006], у хворих на ХГС, які зловживають алкоголем, вміст у сироватці крові TGF-β1 значно вищий не тільки порівняно зі здоровими людьми, а й порівняно з вмістом цього ростового фактора у хворих на ХГС без впливу шкідливих факторів і пацієнтів на ХГС, які тривало працюють на промислових виробництвах зі шкідливими умовами праці.

Як засвідчили наші дослідження [Рябоконь О.В. и др., 2003; Рябоконь О.В., 2006], у хворих на ХГС при фіброзі печінки на стадії F 3-4 вміст ІЛ-2 і ІЛ-6 нижчий, а вміст ІЛ-4 і TGF-β1 вищий, ніж у пацієнтів зі стадіями F 1-2. Зниження вмісту ІЛ-12 в сироватці крові на стадіях фіброзу печінки F 1-2 та вмісту ІЛ-12 й ІЛ-2 на стадіях F 3-4, порівняно з показниками здорових людей (табл. 3), свідчить про значне пригнічення клітинної імунної відповіді, яке може сприяти не тільки тривалій персистенції вірусу, але і його реплікації.

Таблиця 3

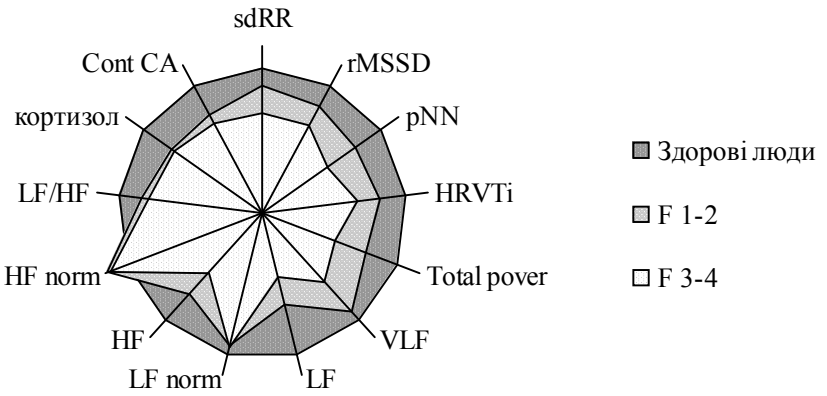
Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на ХГС з різними стадіями фіброзу печінки (M±m)

Показник	Здорові люди, n=45	Хворі	
		F 1-2, n=54	F 3-4, n=40
ІЛ-12, пг/мл	195,41±11,77	98,13±5,07 *	88,95±6,94 *
ІЛ-2, МО/мл	212,62±10,37	139,46±6,44	76,81±11,04 * **
ІЛ-4, пг/мл	9,81±0,99	105,31±11,14 *	187,04±17,11 * **
ІЛ-6, пг/мл	3,37±0,23	2,86±0,16	1,70±0,24 * **
TGF-β1, пг/мл	1218,78±133,40	2146,26±121,41 *	4921,79±142,81 * **

Примітки: *– $p<0,01$ порівняно зі здоровими людьми; ** – з показниками хворих із стадією фіброзу печінки F 1-2.

На нашу думку, однією з причин переходу зірчастих клітин на режим посиленого фіброгенезу у хворих на ХГС є високий вміст у сироватці крові ІЛ-4 й TGF-β1. Важливим для пояснення участі TGF-β1 й ІЛ-4 в механізмах фіброгенезу та прогресування ХГС є встановлена нами пряма висока кореляція між вмістом TGF-β1 у сироватці крові хворих на ХГС і стадією фіброзу печінки за результатами морфологічного дослідження гепатобіоптатів і позитивний зв'язок середнього ступеня – між вмістом у сироватці крові ІЛ-4 й TGF-β1, між вмістом ІЛ-4 і стадією фіброзу печінки.

У хворих на ХГС крім розбалансованості цитокінового ланцюга регуляції, за даними варіабельності ритму серця, виявлено порушення компенсаторно-пристосувальних процесів для видужання, про що свідчило зниження параметрів варіабельності ритму серця. При цьому у пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 потужність варіабельності ритму серця в усіх досліджуваних ділянках спектру, а також показник морфо-функціональної активності симпатоадреналової системи значно нижчий, ніж у хворих зі стадіями фіброзу печінки F 1-2. (мал. 1).



Мал. 1. **Нейрогуморальний статус у хворих на ХГС при різних стадіях фіброзу печінки за даними морфологічного дослідження.**

Виявлене у хворих на хронічну форму HCV-інфекції зниження варіабельності ритму серця у поєднанні з вегетативним дисбалансом у

бік парасимпатикотонії, на нашу думку, відображає зниження адаптаційних можливостей організму, а у хворих на ХГС з тяжким фіброзом і трансформацією в цироз печінки – їх виснаження, що сприяє збереженню й прогресуванню інфекційного процесу в організмі.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ HBV- І HCV-ІНФЕКЦІЙ ТА ЇХ ДІАГНОСТИКА

При HBV- і HCV-інфекціях хронічний вірусний гепатит (ХВГ) може формуватися як безпосередній результат гострого вірусного гепатиту. Проте частка таким чином діагностованого ХВГ дуже невелика. Частіше ХВГ формується після тривалого латентного періоду, що у ряді випадків досягає декількох років [Соринсон С.Н., 1998; Серов В.В., Апросина З.Г., 2002; Малый В.П., 2005]. У більшості хворих, особливо з ХГС, немає вказівок на перенесений коли-небудь у минулому гострий вірусний гепатит. Це цілком з'ясовано з урахуванням загрози розвитку хронізації після легких жовтяничних або найчастіше безжовтяничних форм гострої фази хвороби, які в значній частині залишаються нерозпізнаними. Діагноз ХВГ нерідко первинно встановлюється на підставі результатів лабораторних досліджень (виявлення відповідних маркерів вірусних гепатитів, підвищеної активності АлАТ в сироватці крові). Згідно з нашими даними [Рябоконь Е.В., 2002; Рябоконь О.В., 2006], у значної частини хворих на ХГС (90,5 %), що вже сформувався, анамнестичних даних щодо гострого періоду захворювання не було, що свідчило про формування первинно хронічного процесу. При цьому у 39,6 % пацієнтів діагноз ХГС був встановлений «випадково» при проходженні профілактичних обстежень, донорстві, обстеженні з приводу інших захворювань.

Важливим критерієм оцінки перебігу ХВГ є частота і характер загострень, які клінічно найчастіше проявляються астенічним синдромом в поєднанні з диспепсіями. Хвороба нерідко дебютує переміжною гіперферментемією [Соринсон С.Н., 1998; Возианова Ж.И. и др., 1999]. Можуть бути так звані «біохімічні» загострення за відсутності яких-небудь клінічних проявів недуги. Клінічних ознак, патогномонічних для реплікативного або інтеграційного періодів ХВГ, не існує [Соринсон С.Н., 1998].

Латентний перебіг ХВГ найбільш складний для діагностики у зв'язку з відсутністю клінічних проявів. Незважаючи на те, що у своїй більшості інфіковані особи протягом латентного періоду вважають себе здоровими, якість життя, пов'язана зі здоров'ям і фізичним ста-

тусом (робота, сон, відпочинок, розваги), у цих осіб істотно нижча, ніж у загальній популяції [Davis G.L. et al., 1994]. При мультицентровому дослідженні в США у хворих на ХГС навіть із латентним перебігом виявлені нижчі показники якості життя за всіма 8 пунктами шкали SF-36 Health Surveg, ніж у здорових осіб [Rodger A.J. et al., 1999; Bonkovsky H.L., Woolley J.M., 2000]. У сироватці крові пацієнтів у цей період хвороби виявляються не тільки антитіла до HCV, але періодично HCV-РНК у відносно малих концентраціях. При ХГВ ДНК HBV у сироватці крові також може не виявлятися [Серов В.В., Апросина З.Г., 2002]. Латентний період може значно скорочуватися при дії додаткових токсичних факторів (алкоголізм, наркоманія, медикаментозна терапія та ін.) [Возианова Ж.И. и др., 1999].

У клінічно маніфестній фазі особливо характерні ознаки астенії. Хворі скаржаться на швидку стомлюваність, слабкість, нездужання, прогресуюче зниження працездатності, порушення сну, почуття втоми вже вранці, погіршення апетиту, відчуття важкості в правому підребер'ї. Знижується толерантність до звичайних навантажень, з'являється пітливість, емоційна лабільність, можливий тривалий субфебрилітет [Соринсон С.Н., 1998; Вовк А.Д. и др., 1999; Lee D.H. et al., 1997]. Згідно з нашими спостереженнями [Рябоконь О.В., 2006], у клінічній картині хворих на ХГС провідним був астенічний синдром. Більшість хворих (82,4 %) скаржилась на слабкість, зниження працездатності, швидку стомлюваність, 60,0 % пацієнтів відзначали епізоди важкості в правому підребер'ї, 15,6 % – зниження апетиту, 12,9 % – нудоту, 14,2 % – нестійкі випорожнення, 14,2 % – тривалий субфебрилітет, 8,4 % – свербіння шкіри, 13,8 % – епізоди холурії, 4,9 % – артралгії, 4,9 % – емоційну лабільність, 4,4 % – пітливість.

ХГВ і ХГС у значної частини хворих перебігають переважно без жовтяниці. За даними авторів [Серов В.В., Апросина З.Г., 2002], жовтяниця при ХГВ реєструється не частіше, ніж у 30 % пацієнтів, збільшення розмірів печінки – у 71,5 %, селезінки – у 50,0 % осіб. При ХГВ гепатомегалія є найбільш постійною об'єктивною ознакою. Ступінь збільшення селезінки, як правило, незначний [Соринсон С.Н., 1998]. У хворих на ХГС в 40,4 % випадків реєструється гепатомегалія, в 52,4 % – спленомегалія [Рябоконь О.В., 2006]. У 15,5 % хворих на ХГС має місце виразна клінічна картина загострення хронічного

панкреатиту, підтверджена клінічними та ультразвуковим дослідженнями (УЗД), гіперферментемією й різким підвищенням онкогенного маркера СА 19-9 [Park G.J. et al., 2000]. У 64,0 % дітей із ХГС реєструвалася панкреатопатія, у 47,6 % – у поєднанні з ураженням жовчовивідної системи [Меркулова Е.А. и др., 2000]. У частини хворих на ХГВ і ХГС виявляються «малі» печінкові ознаки захворювання: телеангіоектазії, пальмарна еритема, геморагічний синдром.

При хронічній формі HCV- і HBV-інфекції у 40-45 % хворих поряд з печінковими виявляються різноманітні позапечінкові прояви, що нерідко виходять на перший план у клінічній картині й визначають прогноз недуги [Willson R.A., 1997; Малышко Е.Ю. и др., 2001]. ХГС називають навіть «багатоликим», що відповідає значному позапечінковому тропізму HCV. З позапечінкових проявів нерідко виявляється кріоглобулінемія [Малышко Е.Ю. и др., 2001]. Серед хворих із кріоглобулінемією й без неї можливі шкірний васкуліт, синдром Рейно, ураження м'язів, суглобів, легень, нирок, нервової системи, вузликовий періартеріїт, міокардит, автоімунний тиреоїдит, синдром Шагрена та ін. При ХГВ позапечінкові прояви відносно частіше спостерігаються при інтегративній фазі недуги [Шерлок Ш., Дули Дж., 1999].

Показано несприятливий перебіг ХГВ, зумовленого HBeAg-негативним мутантом HBV. У цих хворих латентний перебіг тривалий, проте, при перших же клінічних проявах хвороби виявляють виражені морфологічні зміни в печінці. Незалежними предикторами загострення ХГВ, зумовленого інфікуванням HBeAg-негативним мутантом HBV, є підвищення рівня активності АлАТ. Прогресуючий перебіг ХГВ призводить до ЦП у 15-30 % хворих [Zarski J.P. et al., 1994].

Удосконалення методів лабораторної діагностики дозволило верифікувати вірусну етіологію хронічних гепатитів, які раніше неправомірно пов'язували з іншими етіологічними чинниками (медикаменти, алкоголь й ін.). Специфічна діагностика ХВГ ґрунтується на методах виявлення генетичного матеріалу вірусу й серологічних маркерів [Возианова Ж.И., 1997; Афанасьев А.Ю., 1998; Шагинян В.Р. и др., 2002].

Відкриття в 1983 р. Кюрі Мюллісом методу ПЛР, яка імітує в пробірці природну реплікацію ДНК, дозволило підняти медичну діагностику на якісно новий рівень. Можливості, закладені в методі ПЛР,

дозволяють досягти неперевершеної аналітичної специфічності й швидку, протягом доби, діагностику ХГВ і ХГС [Соринсон С.Н., Фомин Е.А., 1995; Jacob S. et al., 1997; Рейзис А.Р. и др., 1998; Корчинський М.Ч., 2004]. Для діагностики вірусного гепатиту методом ПЛР в даний час застосовують тест-системи, чутливість яких становить 50-100 копій у пробі, що дозволяє детектувати вірус при його концентрації 5×10^3-10^4/мл [Назаренко Г.И., Кишкун А.А., 2002]. При ХГВ HBV-ДНК у сироватці крові виявляють у 50 % хворих за відсутності HBeAg [Шагинян В.Р. и др., 1996]. Метод незамінний при обстеженні серонегативних пацієнтів. Визначення HCV-РНК дозволяє уточнити, чи є anti-HCV ознакою активної або перенесеної в минулому інфекції [Шерлок Ш., Дули Дж., 1999]. Проте за допомогою генетичних методів не завжди вдається виявити HCV-РНК і HBV-ДНК у крові, оскільки можливі тимчасові періоди, коли РНК і ДНК вірусів у крові методом ПЛР не виявляються [Дудина К.Р. и др., 2005]. Індикація HBV-ДНК і HCV-РНК можлива не тільки в плазмі, але і в клітинах крові [Brechot C., 1993; Чуланов В.П. и др., 1996; Schmidt M.V. et al., 1997; Ющук Н.Д. и др., 2000]. У хворих на ХГС можлива персистенція HCV-РНК в лейкоцитах за відсутності її в плазмі, що доводить більшу надійність детекції HCV-РНК у лейкоцитах [Ющук Н.Д. и др., 2000].

HBV- і HCV-інфекція можуть супроводжуватися різним рівнем реплікації вірусів. Запропоновано тимчасовий поріг 10^5 копій в 1 мл для визначення високого рівня HBV-ДНК у сироватці крові [Зайцев И.А., Заплотная А.А., 2006]. Високий рівень реплікації вірусу протягом тривалого часу асоціюється з переходом у хронічну форму [Соринсон С.Н., 1998]. HCV-РНК і HBV-ДНК може виявлятися в тканині печінки навіть за відсутності їх у сироватці крові [Fujisawa T. et al., 1997; Haydon G.H. et al., 1998], тобто негативний результат дослідження крові на наявність HCV-РНК та HBV-ДНК не виключає наявності персистентної інфекції.

Метод ПЛР дозволяє визначити ще й генотип збудника і його кількість. Спонтанне припинення реплікації HBV спостерігається у хворих на ХГВ в 10-20 % випадків [Fattovich G. et al., 1996]. Особливу групу становлять хворі на ХГС із постійно нормальними показниками активності амінотрансфераз у сироватці крові. Вони становлять

до 20 % інфікованих HCV. Рівень HCV-РНК у цих хворих вірогідно не відрізняється від рівня у пацієнтів з підвищеною активністю амінотрансфераз [Marcellin P., 1997].

При ХГВ у сироватці крові крім HBV-ДНК можна виявити HBsAg, HBeAg. Відсутність HBsAg у сироватці крові за наявності HBV-ДНК характеризує окультну HBV-інфекцію [Зайцев И.А., Заплотная А.А., 2006]. HBeAg – маркер високої інфекційності крові. Тривалість циркуляції його в крові і концентрація багато в чому визначають ступінь тяжкості хвороби. Встановлено, що після зникнення HBsAg з крові HBV може тривало персистувати при низькому рівні реплікації. Це доводиться виявленням у частини HBsAg-негативних осіб ДНК HBV, оскільки концентрація HBsAg у сироватці крові може бути нижча від порогової межі навіть найбільш високочутливого методу ІФА [Учайкин В.Ф. и др., 1996].

За своїми діагностичними можливостями і параметрами серед методів серологічної діагностики найкращі показники має метод ІФА 3-го покоління, чутливість якого не менш ніж 96,0 %, а специфічність не нижча ніж 98,0 %. Удосконалення тест-систем дозволило виявляти при HCV-інфекції антитіла до структурних і неструктурних білків вірусу (anti-HCVcor й anti-HCV NS) із розмежуванням їхніх класів на IgM й IgG [Сергєєва Т.А., 2003].

У більшості хворих на ГГС циркуляція anti-HCVcor IgM триває протягом 2 міс. Через місяць після появи цих антитіл з'являються anti-HCVcor IgG [Балаян М.С., Михайлов М.И., 1999]. При збереженні anti-HCVcor IgM понад 6 міс. видужання не було відзначено у жодного хворого [Афанасьев А.Ю., 1998; Абдукадырова М.А., 2002]. При ХГС утворюються антитіла до різних антигенних структур HCV. Найчастіше (75-100 %) і в максимальній концентрації (2,5-1,9 од. опт. щільн.) визначаються антитіла IgG до core, NS3, NS4 антигенів HCV. Частота виявлення антитіл IgM до cor-антигена HCV, IgM й IgG до NS5 HCV становила 36-63 %, кількісний вміст антитіл був у межах 0,7-1,7 од. опт. щільн. [Логинов А.С. и др., 2001]. Загальна потужність гуморальної імунної відповіді не корелює з реплікативною активністю HCV. Лише в 15 % випадків спостерігається однакова концентрація anti-HCV cor22 й anti-HCV NS3, NS4, NS5. При реплікативній формі HCV-інфекції найчастіше реєструється перевага антитіл до

структурних білків [Телегін Д.Є. та ін., 2001]. За даними ряду авторів [Quiroga J.A. et al., 1995], рівень anti-HCV IgM та anti-HBcor IgM корелює з активністю загострення хронічної інфекції, які за відсутності у крові антигенних маркерів є надійними маркерами гепатитів В і С. Виявлення тільки сумарних антитіл може вказувати лише на наявність перенесеної HBV- або HCV-інфекції [Мукомолов С.Л. и др., 1997].

Одним з найважливіших лабораторних показників в оцінці ступеня активності патологічного процесу в печінці при ХВГ є рівень активності сироваткових амінотрансфераз [Громашевська Л.Л., 2001]. Однак гепатит С – перший з відомих гепатитів, при якому підвищення активності трансаміназ не є обов'язковим [Вовк А.Д. та ін., 1999]. Найчастіше у хворих на ХГС спостерігається флюктуація активності АлАТ [Alberti A. et al., 1992]. Так, у 49-67 % хворих на ХГС із початковим нормальним рівнем активності трансаміназ протягом декількох місяців спостереження виявляється хоча б одноразове його підвищення, а у 82 % хворих, які мають початкове підвищення активності трансфераз, хоча б одноразово фіксується їх нормальний рівень [Okanoue T. et al., 1996; Inglesby T.V. et al., 1999]. Результати вивчення кореляції між рівнем активності сироваткових трансаміназ і рівнем віремії суперечливі. У частини хворих простежується пряма кореляція між рівнем активності трансаміназ і рівнем віремії [Villano S.A. et al., 1999]. У більшості ж досліджень показана відсутність чіткої кореляції між цими показниками [Pontisso P. et al., 1999]. Навіть за високої віремії можливий нормальний рівень активності АлАТ, що, до того ж, не є критерієм відсутності активного процесу в печінці [Persico M., Romano M., 1993; Puti G. et al., 1997].

Важливе значення в діагностиці має біопсія печінки. Ступінь активності й стадію патологічного процесу визначають за результатами морфологічних досліджень гепатобіоптатів [Desmet V.J. et al., 1994]. Морфологічний контроль за біоптатами необхідний для характеристики патологічних змін, що розвиваються в печінці, для оцінки інтенсивності фіброзу, формування ЦП, малігнізації [Douds A.C. et al., 1995]. При цьому широко використовується індекс гістологічної активності R.G. Knodell et al. (1991); для оцінки ступеня фіброзу печінки – шкала METAVIR, яка запропонована в 1994 р. французькими мор-

фологами (French METAVIR Cooperative Study Group) [Серов В.В., Апросина З.Г., 2002].

При ХГВ морфологічні ознаки не характеризують реплікативну активність вірусу. Високій реплікативній активності HBV можуть відповідати помірні морфологічні зміни в печінці [Moreno A. et al., 1993; Zavalgia C. et al., 1997]. Визначення гістологічної активності і стадії необхідне для розмежування хворих з активним HBeAg-негативним ХГВ з низьким вірусним навантаженням і флюктуючим рівнем сироваткових трансаміназ від носіїв HBsAg; виявлення хворих з активним HBV-асоційованим ЦП, що не мають клінічних ознак цирозу [Зайцев И.А., Заплотная А.А., 2006]. До одних з найбільш типових гістологічних змін при ХГВ слід віднести наявність некрозів, які можуть бути як сегментарними або мостоподібними, так і внутрішньочасточковими фокальними. Їх величина характеризує активність гепатиту [Bedossa P., Poynard T., 1996]. Крім характерних некрозів гепатоцитів до морфологічних маркерів ХГВ віднесені гідропічна дистрофія гепатоцитів і ацидофільні тільця Каунсильмена, інтралобулярні та портальні інфільтрати, склероз портальних трактів, а також наявність матово-склоподібних гепатоцитів (маркер HBsAg) і гепатоцитів з «пісочними» ядрами (маркер HBcorAg) [Дмитриева Е.В. и др., 2003].

Морфологічну особливість ХГС представляє наявність лімфоїдних агрегатів у портальних трактах, в 75 % випадків виявляється жирова дистрофія [Шерлок Ш., Дули Дж., 1999]. При ХГС немає чіткого взаємозв'язку не тільки між рівнем віремії у крові й показниками цитолізу, але й інтенсивністю процесу в печінці [Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч., 2002]. Більшість авторів не знаходять кореляції між рівнем інфікування печінки HCV і гістологічною активністю гепатиту [Lau G.K. et al., 1996; Agnello V. et al., 1998; Berenguer M., Wright T.L., 1998]. Інфіковані HCV гепатоцити тривалий час виглядають морфологічно незміненими [Lau G.K. et al., 1996]. При морфологічному дослідженні печінки хворих на ХГС із нормальним рівнем активності трансфераз і за наявності HCV-РНК у крові не виявлено жодного випадку «інтактної» печінки. У більшості хворих (75-80 %) встановлено хронічний активний гепатит. Крім того, у 23,4 % хворих з нормальною активністю АлАТ у момент проведення біопсії був ви-

явлений помірний, а у 3,3 % – високий ступінь активності патологічного процесу в печінці [Серов Н.А. и др., 1999]. Однак у хворих на ХГС із стійко нормальними й близькими до норми рівнями активності сироваткових амінотрансфераз спостерігали менш значні запальні зміни [Marcellin P., 1999], але не виявлено розбіжності в інтенсивності фіброзу, порівняно з такими у хворих, які мали підвищену активність АлАТ [Bernstein D., 2002]. Навіть за наявності гістологічно тяжкого процесу в печінці загальний стан у багатьох хворих залишається тривалий час задовільним.

У 20-60 % хворих на ХГС надалі формується цироз печінки, що протягом багатьох років залишається компенсованим і нерозпізнаним, але з роками здійснює еволюцію від «німого» до клінічно маніфестного [Kage M. et al., 1997]. HCV-інфекція часто розпізнається лише тоді, коли у хворого вже сформувався цироз печінки [Возианова Ж.И., 1997; Вовк А.Д. та ін., 1999]. Клінічні симптоми на момент первинної діагностики HBV-асоційованого цироз печінки визначають не більше, ніж у 25 % пацієнтів [Realdi G. et al., 1994]. Клінічні прояви ХГВ і ХГС, що прогресують до цирозу печінки, супроводжуються посиленням слабкості, важкості в правому підребер'ї. Можна відзначити дефіцит маси тіла, наявність телеангіоектазій і пальмарної еритеми, ущільнення печінки і селезінки. При езофагогастродуоденоскопії виявляються ознаки портальної гіпертензії: варикозне розширення вен стравоходу і шлунка.

Ряд дослідників як прогностичний маркер переходу ХВГ в цироз печінки пропонує використовувати відношення активності АсАТ до рівня активності АлАТ. При значенні індексу АсАТ/АлАТ 1 і більше з високим ступенем ймовірності можна говорити про ступінь фіброзних змін у печінці [Sheth S.G. et al., 1998; Park G.J. et al., 2000]. До факторів, що сприяють розвитку цирозу печінки і ГЦК, відносять коінфекцію іншими вірусами, алкоголізм, наркоманію [Soto B. et al., 1997; Harris D.R. et al., 2001].

Частота встановлення діагнозу на стадії цирозу печінки або ГЦК становить відповідно 21,4 й 3,6 %, що свідчить про пізнє розпізнавання ХГС, обумовленого в основному можливістю тривалого латентного перебігу недуги [Roudot-Thoraval F. et al., 1997]. Трансформація ХГС у ЦП відбувається швидше в осіб похилого віку [Sanchez-

Tapias J.M. et al., 1990]. Повідомляється, що за 8-річний період спостереження за 306 хворими на ХГС ЦП розвинувся у 19,0 % хворих молодше 50 років й у 39,0 % – старше 50 років [Shiratori Y. et al., 2001].

Наявність цирозу печінки у хворих з HBV- і HCV-інфекцією підвищує ризик розвитку пухлини в сотні разів. Більш ніж у 80 % випадків злоякісна трансформація спостерігається в цирозно зміненій печінці [Радченко В.Г. и др., 2005]. Середній вік пацієнтів на момент розвитку HBV-асоційованої ГЦК більш ніж на 10 років менший (близько 50 років), ніж при HCV-асоційованій ГЦК (61-64 роки). Більш ранній розвиток ГЦК при ХГВ зумовлений відмінністю в онкогенних механізмах між HBV і HCV [Shiratori Y. et al., 2001].

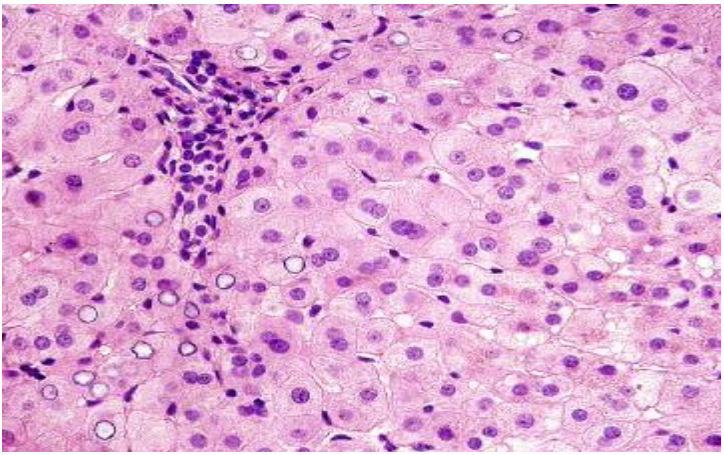
Наводимо клінічні спостереження.

Хвора П., 1957 р.н. (карта стаціонарного хворого № 1446), 31.03.2003 р. ушпиталена у відділення гепатологічного центру обласної інфекційної клінічної лікарні. За даними анамнезу, з 1995 р. періодично турбує слабкість, зниження працездатності, тяжкість у правому підребер'ї, схильність до закрепів. У 1987 р. була введена плазма з приводу кровотечі при пологах. При обстеженні в поліклініці за місцем проживання півроку назад відзначалося підвищення показника тимолової проби до 5,5-6,5 од. при нормальній активності АлАТ, виявлені anti-HCV, у зв'язку з чим хвора була спрямована в гепатологічний центр. При огляді відзначена крайова субіктеричність склер; розміри печінки й селезінки не збільшені, що надалі підтверджено УЗД.

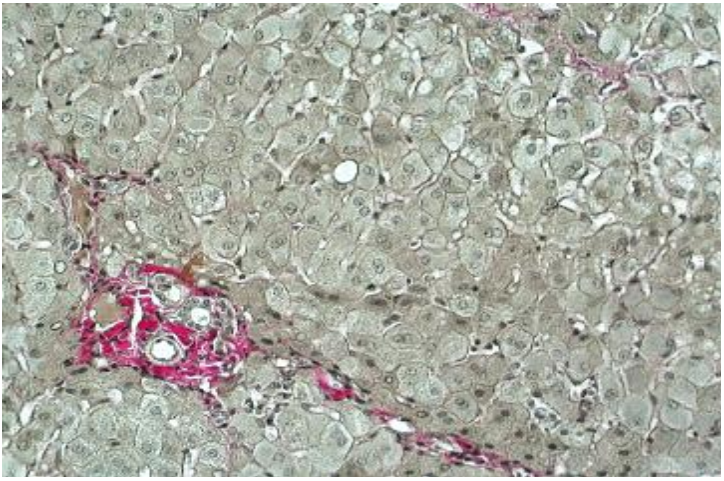
Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін – 15,6 мкмоль/л, АлАТ – 0,4 ммоль/л×год, показник тимолової проби – 7,0 од. У крові знайдено anti-HCVcor IgM, anti-HCV IgG, РНК HCV, 1b генотип.

Результат морфологічного дослідження тканини печінки від 07.04.2003 р. засвідчує таке: у біоптаті орієнтовно 2 % гепатоцитів мають «пісочні» ядра, поліморфізм ядер печінкових клітин слабкий. Орієнтовно в 5 % гепатоцитів визначається дрібно- і середньовакуольна жирова дистрофія, в одиничних гепатоцитах мають місце внутрішньоклітинні холестази малої інтенсивності, менш ніж в 10 % гепатоцитів визначається слабка білкова дистрофія. Тілець Каунсильмена немає. У серійних зрізах знайдено 5 дрібних вогнищ імуноклітинного клінгу гепатоцитів (на 15 часточок). Має місце початковий слабкий фіброз стінок центролобулярних вен, у печінкових часточках визначаються дрібні локуси колагенізації стінок внутрішньочасткових венозних синусоїдів. У портальних трактах – стабільний початковий фіброз, у 2 портальних трактах (із 7) має місце

імуноклітинна інфільтрація малої інтенсивності, що не проникає через власну пластинку часточок і не утворює «східчастих некрозів». Висновок: мікроскопічні ознаки хронічного вірусного гепатиту з низькою цитолітичною, імуноклітинною активністю й слабким фіброзом (стадія F 1) (мал. 2; мал. 3).



Мал. 2. **Морфологічна картина печінки хворої П., 46 р., зі стадією фіброзу печінки F-1 за шкалою METAVIR (забарвлення гематоксилін-еозином, ×800).**



Мал. 3. **Морфологічна картина печінки хворої П., 46 р., зі стадією фіброзу печінки F-1 за шкалою METAVIR (забарвлення за ван Гізоном, ×600).**

Результати дослідження вмісту цитокінів у сироватці крові та дослідження нейроендокринного статусу хворої наведені відповідно в таблицях 4 і 5.

Таблиця 4

Цитокіновий статусу хворої П. із стадією фіброзу печінки F 1

Показник	Значення у хворої	Норма (M±m)
ІЛ-12, пг/мл	139,11	195,41±11,77
ІЛ-2, МО/мл	129,81	212,62±10,37
ІЛ-4, пг/мл	147,17	9,81±0,99
ІЛ-6, пг/мл	2,69	3,37±0,23
TGF-1β, пг/мл	1770,83	1218,78±133,40

Таблиця 5

Нейроендокринний статус хворої П. із стадією фіброзу печінки F 1

Показник	Значення у хворої	Норма (M±m)
sdRR, мс	48,94	48,57±2,10
rMSSD, мс	44,97	43,38±2,57
pNN50, %	24,00	22,10±1,16
HRVTi	8,88	8,85±0,27
Total power, мс^2	2314,00	2624,04±139,47
VLF, мс^2	558,00	785,77±45,71
LF, мс^2	651,00	864,87±40,07
LF norm, %	37,00	52,46±1,78
HF, мс^2	870,00	832,06±56,64
HF norm, %	55,00	42,37±1,77
LF/HF	0,70	1,51±0,11
Кортизол, нг/мл	144,64	184,71±15,68
Cont CA, ум.од	8,72	11,47±0,29

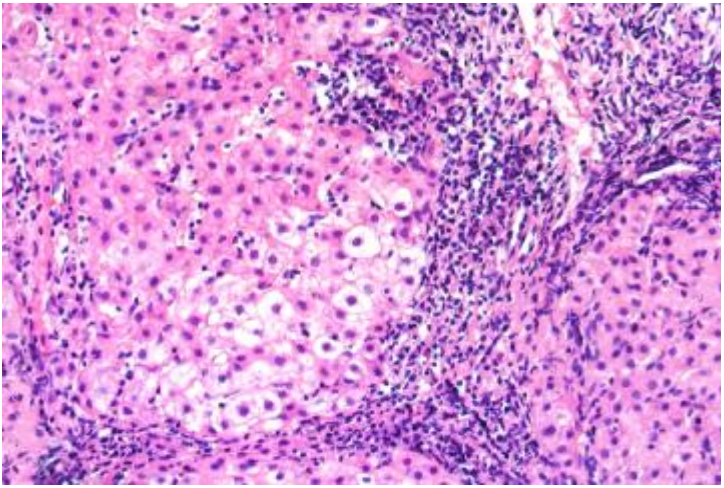
Як видно з наведеного клінічного спостереження, у хворої на ХГС зі стадією фіброзу печінки F 1, за результатами морфологічного дослідження, у сироватці крові виявлено помірний дисбаланс у цитокіновому статусі: зниження вмісту ІЛ-12, ІЛ-2, ІЛ-6 при підвищенні ІЛ-4. У хворої зареєстровано незначне (в 1,5 разу) підвищення в сироватці крові ростового фактора – TGF-β1. Зазначені зміни в цитокіновому

статусі поєднуються з помірним зниження потужності спектру впливу гуморальних систем (VLF) і потужності спектру симпатичної активності (LF), зниження вмісту кортизолу в сироватці крові, депонованих еритроцитарних катехоламінів, при збереженні загальної потужності варіабельності ритму серця і параметрів, які відображають парасимпатичну активність (HF). Зрушення вегетативного балансу у бік парасимпатикотонії підтверджується помірним збільшенням частки парасимпатичних впливів (HF norm) і зменшенням частки симпатичних (LF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції й зниженням індексу вегетативного балансу (LF/HF).

Хворий Б., 1960 р.н. (карта стаціонарного хворого № 1517), 07.04.2003 р. ушпиталений у відділення гепатологічного центру обласної інфекційної клінічної лікарні. За даними анамнезу, з 1983 р. відзначає важкість у правому підребер'ї, відмічає часті стоматологічні втручання. За місцем проживання регулярно обстежувався: за останні роки відзначалися епізоди гіпербілірубінемії в межах 22,1-58,1 мкмоль/л, періоди нормальної активності АлАТ чергувалися з епізодами підвищення її в 1,5-2,5 разу, поступово наростав показник тимолової проби від 4,7 до 11,0 од. У 1991 р. встановлено діагноз хронічного гепатиту нез'ясованого ґенезу. Протягом останніх місяців підсилилася важкість у правому підребер'ї, з'явився дискомфорт в епігастральній ділянці, артралгії. У гепатологічний центр звернувся самостійно. При огляді у відділенні виявлена субіктеричність склер, збільшена в розмірі на 5,0 см щільно-еластичної консистенції печінка, збільшена на 2,0 см селезінка. При УЗД відзначені дифузні зміни паренхіми печінки, підтверджена гепатоспленомегалія. У результатах лабораторних досліджень: загальний білірубін – 49,6 мкмоль/л (прямий – 27,1 мкмоль/л), АлАТ – 3,3 ммоль/л×год (у розведенні 1:10 – 8 ммоль/л×год), показник тимолової проби – 13,7 од. Дворазово виявлені anti-HCVcor IgM, anti-HCV IgG, при дослідженні крові методом ПЛР на наявність РНК HCV отримано позитивний результат, 1b генотип.

Результат морфологічного дослідження тканини печінки від 11.04.2003 р. такий: у тканині печінки відзначено розростання сполучної тканини, яка формує множинні дрібні несправжні часточки. Портальні тракти значно розширені за рахунок фіброзу, наявності малоінтенсивних імуноклітинних інфільтратів і підвищеного числа дрібних холангіол. Імуноклітинні інфільтрати проникають з портальних трактів в істинні та несправжні часточки, формуючи численні імуноклітинні «східчасті некрози». У часточках має місце мозаїчно-осередкова інтенсивна колагенізація синусоїдів і їхня

слабка інфільтрація лімфоцитами. Орієнтовно у 20 % гепатоцитів мають місце «пісочні» та вакуолізовані ядра, в 30 % гепатоцитів має місце дрібно- і великовакуольна жирова дистрофія, одиничні тільця Каунсильмена. У часточках визначаються нечисленні дрібні вогнища імунолізисного кілінгу гепатоцитів, а також явища лізису окремих клітин. Висновок: мікронодулярний цироз на фоні хронічного вірусного гепатиту з триваючою імуноклітинною активністю й триваючим замісним фіброзом (стадія F 4) (мал. 4).



Мал. 4. **Морфологічна картина печінки хворого Б., 43 р., зі стадією фіброзу печінки F 4 за шкалою METAVIR (забарвлення гематоксилін-еозином, ×400).**

Результати дослідження вмісту цитокінів у сироватці крові та дослідження нейроендокринного статусу хворого наведені відповідно в таблицях 6 і 7.

Таблиця 6

Цитокіновий статус хворого Б. із стадією фіброзу печінки F 4

Показник	Значення у хворого	Норма (M±m)
ІЛ-12, пг/мл	46,02	195,41±11,77
ІЛ-2, МО/мл	24,54	212,62±10,37
ІЛ-4, пг/мл	207,21	9,81±0,99
ІЛ-6, пг/мл	0,93	3,37±0,23
TGF-1β, пг/мл	5333,33	1218,78±133,40

Таблиця 7

Нейроендокринний статус хворого Б. із стадією фіброзу печінки F 4

Показник	Значення у хворого	Норма (M±m)
sdRR, мс	31,31	48,57±2,10
rMSSD, мс	20,38	43,38±2,57
pNN50, %	8,00	22,10±1,16
HRVTi	3,87	8,85±0,27
Total power, мс^2	998,00	2624,04±139,47
VLF, мс^2	465,00	785,77±45,71
LF, мс^2	236,00	864,87±40,07
LF norm, %	49,00	52,46±1,78
HF, мс^2	359,00	832,06±56,64
HF norm, %	49,00	42,37±1,77
LF/HF	0,70	1,51±0,11
Кортизол, нг/мл	125,16	184,71±15,68
Cont CA, ум.од	7,29	11,47±0,29

Як видно з наведеного клінічного прикладу, у хворого на ХГС зі стадією фіброзу печінки F 4, за результатами морфологічного дослідження, у сироватці крові виявлено значний дисбаланс у цитокіновому статусі: значне зниження вмісту ІЛ-12, ІЛ-2, ІЛ-6 при високому вмісті ІЛ-4. У хворого зареєстроване значне (в 4,4 разу) підвищення в сироватці крові ростового фактора – TGF-β1. Зареєстровано також значне зниження ВРС у всіх досліджуваних ділянках спектру зі значним зрушенням вегетативного балансу у бік парасимпатикотонії, значне зниження вмісту кортизолу в сироватці крові та депонованих в еритроцитах катехоламінів, збільшення показника частки парасимпатичних впливів і зменшення частки симпатичних у загальному спектрі вегетативної регуляції, а також значне зниження індексу вегетативного балансу.

ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЕЗ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТАХ В І С

Вірусна етіологія новоутворень запідозрена вже понад 100 років тому. Здатність безклітинних екстрактів бородавок собак викликати захворювання у 1898 р. засвідчила, що причиною доброякісних новоутворень може бути заразний чинник. 1907 р. описано подібні спостереження відносно бородавок людей і худоби.

У 1911 р. Peyton Rous здійснив перенесення подрібненої саркоми курей шляхом зараження нею здорових новонароджених курчат. Його праці започаткували нову еру вивчення новоутворень. Науковці намагалися переносити інші пухлини – шкіри кролів, соска мишей тощо.

На початку 50-х років збіглого століття Ludwik Gross відкрив можливість перенесення лейкемії мишей. Його дослідження започаткували ряд наступних, які привели до ідентифікації ретровірусів як причини лімфопроліферативних захворювань мишей і щурів. Jarret відкрив вірус лейкозу котів. Ці відкриття відповідали поступу в галузі молекулярної біології та генної інженерії. Особливе значення мало відкриття Temina і Baltimore'a зворотної транскриптази, яке водночас зламало в генетиці панівну до того часу догму про перенесення генетичної інформації тільки з ДНК на РНК. Дещо пізніше відкрито ДНК-віруси, потенційно канцерогенні для новонароджених гризунів (поліома мишей, SV 40). У 1964 р., обстежуючи за допомогою електронного мікроскопа культуру клітин лімфоми Буркіта, Epstein звернув увагу на наявність часточок, схожих до вірусу герпесу [Epstein M.A. et al., 1964]. Буркіт підтвердив вірусну етіологію ендемічних лімфом для людей екваторіальної Африки ще у 1958 р. Це було за 30 років до встановлення зв'язку вірусу Епштейна-Барр з розростанням клітин Буркіта [Burkitt D., 1958].

1978 р. R. Gallo – пізніше співвідкривач ВІЛу – описав перший ретровірус людини – HTLV *(human T-leukemia virus)*. Вчений довів його присутність у темношкірого пацієнта з Алабами, хворого на Т-клітинний лейкоз. Виявилося, що подібний вірус причетний до Т-клітинного лейкозу у мешканців Японії. Подальші спостереження показали, що HTLV-1 інфіковані близько 5-10 % мешканців японських островів

– Гонсіу, Сікоку, Кіусіу, а також 2-5 % – Карибських островів. 1980 р. встановлено зв'язок між HBV-інфекцією та виникненням первинного раку печінки [Beasley R.P. et al., 1991]. Пізніше було підтверджено зв'язок між інфікуванням HPV *(human papilloma virus)* та раком шийки матки, зараженням HCV й ГЦК, а також HHV-8 із саркомою Капоші [Schlehofer J.R. et al., 1993].

Вважається, що близько 15 % новоутворень можуть бути пов'язані з інфікуванням цими вірусами. Зокрема, це підтверджується вже згаданим другим за частотою раком шийки матки у жінок, інфікованих HPV, а також тим, що 80 % осіб, хворих на первинний рак печінки, інфіковані HBV й HCV.

Відповідно до гіпотези про роль вірусів гепатитів у патогенезі ГЦК, гострий гепатит, цироз печінки і ПРП розглядались як послідовні стадії єдиного патологічного процесу. Підтвердження отримано в 1970 р., коли з'явилась можливість визначати специфічні антигени HBV і, перш за все, HBsAg. Частота виявлення HBsAg у хворих на ПРП у 300-400 разів вища, ніж при злоякісних пухлинах інших локалізацій. У багатьох хворих крім HBsAg виявляють й інші маркери HBV (анти-HBc та анти-HBe антитіла), які додатково свідчать про персистенцію HBV. За даними різних авторів, 60-80 % усіх випадків виникнення ГЦК пов'язані з інфекційним процесом, спричиненим вірусом гепатиту В [Соринсон С.Н., 1998]. Особливо тісний зв'язок між HBV і ПРП виявлено в етнічних китайців і чорношкірих: ГЦК формується у більш як 80 % інфікованих. Обговорюється механізм онкогенної дії цього вірусу, основну роль в якому відіграє багаторічна персистенція HBV в гепатоцитах, що й призводить до їх малігнізації. Вважається, що вірусна ДНК, не володіючи прямим онкогенним впливом, в умовах тривалої персистенції в гепатоцитах активує клітинні онкогени. Отримано достатньо переконливі дані про виникнення ГЦК переважно у хронічних носіїв HBV, інфікованих в дитячому віці, в яких розвинувся ХГВ [London W.T. et al., 1995]. У тканині печінки хворих на ГЦК нерідко виявляють HBsAg навіть тоді, коли його немає в сироватці крові, що свідчить про інтерграцію геному HBV у геном гепатоцитів і активацію клітинних онкогенів.

Ризик виникнення раку печінки при хронічному HBsAg-носійстві у 150-200 разів вищий, ніж у здорових людей [Шулутко Б.И., 1995;

Beasley R.P., 1998], особливо в країнах з високою захворюваністю гепатитом. Серед HBsAg-позитивних хворих найвищий ризик мають HBeAg-позитивні особи, але навіть у анти-HBe-негативних ризик захворіти на рак печінки дуже високий [Yang H-I. et al., 2002].

За іншими даними, ризик розвитку ГЦК при інфікуванні HBV складає 5-7 % і може досягати 30 % при інфікуванні HCV. Ризик виникнення ГЦК збільшується у хворих, інфікованих одночасно двома або трьома вірусами. У тих регіонах, де часто спостерігається ПРП, відзначається найбільша частота носійства HBsAg серед населення [Dusheiko G.M., 1990]. Дані Ш.Х. Ганцева (2007) свідчать, що вірусоносійство антигенів гепатиту В виявляють у 70-90 % хворих на ПРП.

Хоча роль вірусу гепатиту В у провокуванні розвитку гепатоцелюлярного раку безперечна, клітинні та молекулярні механізми цього явища не цілком зрозумілі [Fourel G. et al., 1990; Matsubara K., Tokino F., 1990; Lauer U. et al., 1992; Popper H. et al., 1997; Kim C.M. et al., 2001]. Багаторічні спостереження показали, що різні віруси ініціюють онкогенез за неоднаковими механізмами. Так, інфікування ВІЛом і, як наслідок, розвиток СНІДу полегшують розвиток лімфоми з В-клітин чи саркоми Капоші. ВІЛ опосереднено ініціює канцерогенез через послаблення імунореактивності й механізмів, спрямованих проти онкогенних вірусів. Інфікування іншими вірусами (HSV, CMV) сприяє тривалій персистенції HPV через реплікацію геномів тих вірусів в уражених клітинах [Schlehofer J.R. et al., 1993; Schmitt J. et al., 1999]. Інфікування гепатотропними вірусами (HBV, HCV) індукує розвиток хронічного запального процесу.

Труднощі отримання незаперечних доказів на зв'язок інфікування й канцерогенезу пов'язані з багатьма причинами:

- потенційно канцерогенні віруси часто виявляються у багатьох людей, і тільки у незначного відсотка інфікованих ними осіб виникає онкопатологія;
- період між інфікуванням і розвитком новоутворень тривалий;
- відповідно до моноклональної гіпотези розвиток новоутворень не може бути пов'язаний з узагальненим інфікуванням;
- часто в новоутвореннях одного типу виявляються не тільки нуклеїнові кислоти вірусів, але й очевидний зв'язок між розвитком пухлин і хімічними чи фізичними канцерогенами [Hausen H., 1999].

ВООЗ оцінює, що в популяції з високою ендемічністю зараження HBV 80 % випадків ГЦК буває в осіб, інфікованих цим вірусом. Прикладом може бути смертність з приводу ГЦК у значної частини (понад 40 %) мешканців Китаю середнього віку, тривало інфікованих HBV. У Китаї 10 % людської популяції інфікується HBV у ранньому періоді життя. У 90 % з них розвивається хронічний гепатит В з наступним цирозом печінки чи розвитком первинного раку печінки [London W.T. et al., 1995]. У районах з низькою частотою інфікованості HCV він є причиною менше 30 % ГЦК. У цих же регіонах зараження HBV дуже часто поєднується з інфікуванням HCV. З іншого боку, незважаючи на те, що HBV, як і HCV, визнаються канцерогенами 1-го класу, у великої кількості людей, тривало інфікованих цими вірусами, не розвивається ГЦК.

Як вже було згадано, найвища частота ГЦК (вище 30 випадків на 100 тис. мешканців за 1 рік) реєструється в Африці й Азії, нижча (більше 6 випадків на 100 тис. мешканців за 1 рік) – у Швейцарії, Італії, Іспанії, Польщі й Франції, а найнижча (менше 2 на 100 тис. мешканців за 1 рік) – у Норвегії, Великобританії, Канаді, США й Австралії. Це корелює з частотою інфікованості HBV і HCV у цих регіонах світу. У Північній Італії співвідношення частоти виявлення ГЦК, пов'язаної з HBV, до раку печінки, поєднаного з інфікуванням HCV, становить 23 і 49 %, у Південній Італії – 7 і 62 %. На острові Тайвань, у Південній Африці, Саудівській Аравії й Таїланді частіше реєструється ГЦК в інфікованих HBV, ніж HCV, а в Японії – навпаки. Привертає увагу відносно висока пропорція ГЦК етіології ні В ні С в азіатських країнах [Paterlini P. et al., 1995].

Відтак, більшість випадків ГЦК поєднуються з хронічною HBV- і HCV-інфекцією [Bosch F.X., 1997]. Серед відомих у людській патології зв'язків між довкільним канцерогеном і розвитком певного новоутворення тільки залежність між кількістю скурених цигарок і розвитком раку легень випереджає зв'язок між HBV і ГЦК. Інші чинники довкілля також мають велике значення, рівно, як і генетична схильність [Tariverdian G., Buselmaicr W., 2004]. Помітний синергічний вплив HBV і HCV на розвиток ГЦК. Доведено, що часто буває коінфекція HBV+HCV, а транскрипція HBV може відігравати роль у канцерогенезі інфікованих HCV осіб з незвичайним HBsAg. Вивчено зв'язки між

ГЦК й інфікованістю нещодавно відкритими вірусами з гепатотропними властивостями (HGV і TTV), а також доведено відсутність інтеграції їхніх геномів до ДНК-вмісних гепатоцитів хворих на ГЦК.

Розвиток ГЦК залежить від багатьох чинників: рівня вірусного навантаження і генотипу вірусу, здатності вірусу інтегрувати в геном гепатоцитів, тривалості персистування вірусів у хворих на ХГВ і ХГС з наявністю або відсутністю ЦП, віку пацієнтів, генотипної і фенотипної резистентності макроорганізму, оскільки роль вірусів у розвитку ГЦК невід'ємна від впливу на організм інфікованих осіб чинників зовнішнього середовища та коінфекції іншими вірусами [Yamanaka T. et al., 2001; Серов В.В., Апросина З.Г., 2002; Wang L.Y. et al., 2003; Малый В.П., 2005]. Так, при тестуванні всіх шести генотипів (A, B, C, D, E, F) у групі 170 хворих на ХГВ, зокрема з ЦП і ГЦК, тяжчий та прогностично несприятливіший перебіг захворювання встановлений при генотипі С вірусу HBV [Kao J.H. et al., 2000].

Гепатоканцерогенез – багатостадійний процес, в основі якого лежить патологічна проліферація клітин, що поєднується з пошкодженням геному [Серов В.В., Апросина З.Г., 2002]. Виділяють такі патогенетичні механізми:

– мутація генів, що беруть участь у мутаційному контролі ДНК (множинні мутації р53-гена – супресора пухлини), клітинного циклу (р16, ген ретинобластоми-1), апоптозі або гальмуванні клітинного росту [Feitelson M.A. et al., 2004];

– інтеграція вірусу гепатиту В, що призводить до надлишкового синтезу HBx-деформованогоPre S2/S протеїну [Guan J. et al., 2004];

– епігенетичні модифікації туморсупресорних генів – «глушіння генів» шляхом гіперметилювання [Lee J.S. et al., 2004; Wiesenauer C.A. et al., 2004];

– HCV-інфекція, на фоні якої білок HCV-core підвищує проліферацію клітин [Foster J. et al., 2006];

– поєднання HBV- та HCV-інфекції, що за умов додаткового впливу алкоголю сприяє канцерогенезу [Anzola M., 2004];

Центральною ланкою в канцерогенезі при хронічних вірусних гепатитах є HBV. При вираженій активності ХГВ, який перебігає з частими загостреннями, зокрема з розвитком мостоподібних некрозів, імуноопосередковане ураження печінки є достатнім для розвитку ГЦК

[Chen P.Y., Chen D.S., 1999; Bachireddy P. et al., 2005]. HBsAg-позитивна ГЦК є наслідком передусім інтеграції HBV в геном гепатоциту і багаторічного персистування HBV. Припускають, що HBV-ДНК, яка не володіє прямою онкогенною дією, в умовах багаторічної персистенції в гепатоцитах, активує клітинні онкогени. Ризик ГЦК в 100 разів вищий у хворих, що мають HBsAg [Chu C.M., Liaw Y.F., 1997]. За даними авторів [Shiratoni Y. et al., 1995; Kufe D. et al., 2003] при HBV-індукованій ГЦК у 20-50 % хворих немає супутнього ЦП. Ризик розвитку ГЦК наростає в результаті накопичення багатостадійних хромосомних мутацій у пошкоджених гепатоцитах, коли імунні пошкодження в гепатоцитах через пошкодження ДНК модифікують геном хімічно. Протягом ряду років хронічної персистентної інфекції відбувається накопичення мутацій, і ряд гепатоцитів набувають здатності до автономного росту і клональної експансії [Hagen T.M. et al., 1994; Eastman A., 2004].

При прогресуванні ХГВ ризик розвитку пухлини збільшується і стає найвищим на стадії ЦП. Серед хворих з HBV-асоційованим цирозом печінки ризик розвитку ГЦК складає 2 % в рік (від 9 до 20 % за 5 років) [Ikeda K. et al., 1998; Fattovich G. et al., 2002]. При дослідженні циротичних вузлів встановлено, що 10-40 % з них мають моноклональну природу [Paradis V. et al., 1998; Tsuda H. et al., 1998]. Надалі клітини набувають рис дисплазії і перетворюються на інвазивний рак. ЦП, при якому в печінці є велика кількість диспластичних моноклональних вузлів, дуже часто і легко трансформується в ГЦК. Останніми роками велике значення в патогенезі ГЦК при HBV-інфекції надають HBx-білку (продукту трансляції X-гена), який залежно від типу клітин, генетичних чинників, статусу гена супресії пухлини – p53, та зовнішніх стимулів може як пригнічувати [Gottlob R. et al., 1998], так і активувати процеси апоптозу [Kim H. et al., 1998]. В цілому ризик розвитку ГЦК у хворих на ХГВ (включаючи HBsAg носіїв) перевищує такий у популяції в 20-30 разів [Chen C. et al., 1997].

На чутливих до HBV тваринах проводились дослідження впливу на них цього вірусу й афлатоксину B_1 (AFB_1). Було доведено, що у групі, яка підлягала впливу обох канцерогенів, ГЦК розвинулася у 52,9 % тварин; у групі, інфікованій тільки HBV, – в 11,1 %; а в тій, що отримувала тільки AFB, – у 15,8 %.

Внаслідок тривалої взаємодії вірусу з організмом господаря (у першу чергу – печінки та імунної системи) перебудовується ДНК гепатоцитів. Ризик розвитку новоутвору значно зростає як від тривалості впливу ДНК HBV на геном організму, так і від ступеня запально-некротичних змін у печінці (табл. 8) [Ross R.K. et al., 2002].

Таблиця 8

Зв'язок між частотою ПРП і ступенем ураження печінки (на прикладі популяції о. Тайвань)

Ураження печінки	Частота ПРП на 100 тис. мешканців
Без ураження	10-30
Інтегративна форма HBV-інфекції	50-100
Хронічний гепатит	200-800
Цироз печінки	1 000-5 000

Аналіз пухлин і клітинних ліній показав, що інтеграція ДНК HBV у хромосоми може відбуватись у різних ділянках геному, спричинюючи в клітинах такі перебудови, як делеція, транслокація та ампліфікація. Зазначені аномалії є загальними для злоякісних пухлин. Укорінення вірусного геному в район хромосомної ДНК, що прилягає до ділянки, яка кодує клітинні онкогени, може порушити експресію останніх і стати причиною неконтрольованого росту клітин [Mitelman F., 2000].

При проведенні аналізу ДНК у гепатоцитах хворих були виявлені вірусні нуклеотидні послідовності, інтегровані в хромосоми злоякісних клітин. Такі вставки вірусної ДНК спостерігались переважно у матеріалі пухлин, отриманих від інфікованих хворих, однак зрідка виявлялись і в пацієнтів, які не мали HBV-інфекції [Нетесова И.Г., 1997]. Майже у половини хворих знаходили мутацію гена p53, що характерно для багатьох солідних пухлин [Albertson D.G. et al., 2003].

Гени структурних протеїнів вірусу (ядро, оболонка) не спроможні трансформувати гепатоцити. Найчастіше інтегрується ДНК HBV х-антигена (HBx). Зараз HBx вважається основним активатором транскрипції та інгібітором протеази, що здатний прямо трансформувати клітини печінки [Offersen B.V. et al., 2003].

Проте механізм канцерогенезу залишається повністю не з'ясованим. Так, делеції ДНК господаря часто не відповідають ділянкам

вбудовування вірусної ДНК. У 15 % випадків ПРП її ділянки взагалі не вдалося виявити.

Епідеміологічні дослідження, здійснені серед мешканців Мозамбіку та Південного Китаю, показали, що інфікованість HBV, HCV, а також вміст AFB_1 у продуктах харчування є головними, ймовірно синергічними факторами ризику ГЦК. Ризик розвитку ГЦК в осіб, інфікованих HBV, у 200 разів вищий, ніж у здорових. Вплив афлатоксину, куріння тютюну, надуживання алкоголем, малоовочева дієта, контакт з неорганічними сполуками миш'яку, застосування анаболічних стероїдів і хімічних протизаплідних засобів підвищують цей ризик. Подібне значення мають хронічні патологічні процеси у печінці, зокрема цироз, автоімунний гепатит, нестача альфа$_1$-антитрипсину, гемохроматоз, хвороба Вільсона, глікогеноз і тирозинемія. Молекулярні дослідження показали, що низький рівень ретинолу, а також підвищений вміст тестостерону також підвищують ризик ГЦК. Цей ризик зростає й під впливом афлатоксину, що міститься у топінамбурі, кукурудзі, рисові. За даними літератури, неочищена від афлатоксину кукурудза була головним джерелом AFB_1 у китайських дітей 30 років тому [Ross R.K. et al., 2002].

У контексті токсичності афлатоксину суттєве значення має один з його метаболітів – 8,9-епоксид AFB_1, високореактивний для N-7 гваніни клітинної ДНК. Цей метаболіт підлягає розкладанню двома ензимними системами: мікросомальною гідролазою епоксиду та S-трансферазою глутатіону. Зміни експресії генів, що кодують ці ензими, чи їх мутація можуть бути відповідальними за канцерогенний поділ AFB_1, обумовлюючи зв'язок між впливом довкілля та генетичними змінами [McGlynn K.A. et al., 1995].

60-90 % людей з ГЦК в анамнезі мають цироз печінки. Він трактується як передраковий стан. ДНК більшості циротичних вузлів містить інтегровані геноми HBV. Розростання ГЦК відбувається саме з таких вузлів. За даними літератури, цироз печінки, обумовлений HBV, підвищує розвиток ГЦК у 10 разів [Johnson P.J., Williams R., 1997].

Порівняння розвитку ГЦК у пацієнтів з цирозом, спричиненим HBV і HCV, в Італії та Японії показало, що ймовірність розвитку ГЦК тим вища, чим триваліший цироз печінки, що корелює й з тривалістю інфікування [Chiba T. et al., 1996].

Геном гепаднавірусів, до яких належить HBV, є одним з найменших серед відомих вірусів тварин. Зв'язок між інфікуванням гепаднавірусами і розвитком ГЦК у піддослідних тварин сильніший, ніж у людей. Причому для розвитку ГЦК достатньо лише самого зараження без участі інших кофакторів. Інфікування WHBV новонароджених американських бабаків через 2 роки призводить до розвитку ГЦК у 100 % особин, а період між інфікуванням і першими проявами раку триває біля 1 року. У 67 % земляних білок, інфікованих GSHBV, ГЦК розвивається через 6,5 року. Перші її прояви з'являються через 4,5 року після зараження. У людей ГЦК виникає в середньому у 40 % інфікованих HBV, а період від зараження до появи перших ознак раку займає близько 30 років.

Відомо 4 потенційні онкогенні генетичні зміни, які досить часто (коло 25 % випадків) сприяють розвитку ГЦК. До них належать:

- мутації, що викликають інтеграцію вірусної ДНК й активацію клітинних генів;
- вірусна трансактивація клітинних генів у поділі HBx;
- ампліфікація клітинних онкогенів;
- зміни супресивних генів новоутворень. Виявлення таких змін у клітинах ГЦК свідчить про участь вірусних факторів. З іншого боку, важко однозначно стверджувати, що ці зміни самі безпосередньо не відповідають за розвиток новоутворення.

Інтеграція WHBV за участі клітинних протоонкогенів c-myc і N-myc призводить до їх тривалої експресії в американських бабаків. Гепатоцити вразливі до гепаднавірусів, що уможливлює їх реплікацію. Інтегровану вірусну ДНК знаходять як в уражених клітинах печінки, так і в клітинах ГЦК. Причому останні містять ДНК вірусу найчастіше у вигляді різних інтегрантів, кожен в іншому місці клітинної ДНК.

Природні інтегранти є дефектними для вірусної реплікації, що відрізняє їх від провірусів ретровірусів. Складається враження, що вірусна ДНК має специфічні місця для її інтеграції, а клітинна ДНК може поєднуватися з нею у різних місцях усіх хромосом. Існують певні мітки, спільні з хромосомною ДНК господаря, що уможливлюють інтеграцію вірусної ДНК:

- усі інтегранти HBV зв'язані з мікроделеціями клітинної ДНК у місці інтеграції;

• делеція великих відрізків хромосомної ДНК у місцях інтеграції полягає в іншому механізмі;

• транслокація між ДНК двох різних хромосом, поєднаних частиною вірусної ДНК;

• дуплікація інтегрованої вірусної ДНК у ДНК господаря;

• ампліфікація частини ДНК в місці інтегранту ДНК HBV;

• генетичні зміни у хромосомах ДНК господаря;

• 1/3 інтегрантів містить частину гена HBx. ГЦК часто містить змінені хромосомні ДНК (точкові мутації і/або делеція певних алелей) у результаті нез'ясованих відносин з інтеграцією гепаднавірусів [Matsubara K., Tokino T., 1990; Tamori A. et al., 1999].

Ген HBx є одним з 4 генів у геномі HBV, що кодує поліпептид, який складається зі 154 амінокислот – дуже консервативний для гепаднавірусів. Привертає увагу те, що DHBV позбавлений HBx-гена, через що стає зрозумілим, чому в американських качок, інфікованих DHBV, не розвивається ГЦК. Підтверджено також роль HBx-гена як трансактиватора інших генів:

• експресія гена X активує транскрипцію клітинних протоонкогенів c-myc, c-jun;

• індукує зміни циклічного поділу клітин;

• у трансгенних мишей з експресією гена X під контролем «підсилюючих елементів» і промотора X проявляються різноманітні аденоматозні зміни гепатоцитів;

• природні мутації гена HBx однаковою мірою пригнічують як контроль росту клітин, так й індукцію їх апоптозу – гепатоцити здатні до неконтрольованого розростання;

• HBx – як змішаний активатор поділу, що здійснюється завдяки двом механізмам:

- у цитоплазмі – активація каскаду сигналів мітогенезу;
- у ядрі – взаємозв'язок з транскрипційними факторами (транскрипція HBx може забезпечуватися у разі HBs(-), анти-HCV (+) ГЦК);
- інактивація p53 [Kekule A.S. et al., 1993; Koike K., 1995; Su Q. et al., 1998].

Ген HBx HBV індукує у трансгенних мишей розвиток ГЦК, а білок HBx може індукувати процеси гепатоканцерогенезу при хронічній

HBV-інфекції. Доведено, що ген HBx має мітогенну активність як *in vitro,* так і *in vivo,* може індукувати гепатоканцерогенез, скеровуючи цикл розвитку клітини у напрямку неконтрольованого розростання. HBx активує промотори c-myc і c-jun протоонкогенів, а також промотор власного гена в механізмі додаткового поворотного спряження. Трансактивуюча функція HBx може проявлятися попри інактивацію протеази.

Досліди, проведені на трансгенних мишах, яким впроваджено ген HBx HBV, показали, що у мишей лінії H9 (з високою експресією HBx) через 2 міс. життя з'явилися змінені гепатоцити з високою експресією HBx. Між 7-м і 10-м міс. в їх печінках виявлено скупчення диспластичних гепатоцитів, а через 12 міс. – ракові вузли. Ці зміни наставали у 84 % мишей лінії H9. У деяких гепатоцитах, головно навколо центральних вен, з вищою, ніж в оточуючих клітинах, експресією HBx, під час інкубації зареєстровано зростання синтезу ДНК. Це відображається в існуванні хромосомної аберації [Chisari F.V. et al., 1999; Koike K. et al., 1994].

Експресія білка HBx у клітині може призводити до трансформації і сприйнятливості до другорядних канцерогенних чинників незалежно від HBx. Дослідження на мишах показали, що TGF-b є потенційним онкопротеїном, якщо його експресія регулюється *in vivo.* Цикл росту і дозрівання клітин контролюється через HBx. А оскільки цей білок забезпечує продовження розмноження з порушенням нормального клітинного циклу, це може бути причиною канцерогенезу [Lee G.H. et al., 1992].

Найбільш поширеними генетичними змінами у пухлинах людей є мутація або видалення алелі гена гальмівного вузла – p53. Цей ген перебуває на хромосомі 17 p13. Нестача алелей цього гена виявляється у 30-60 % випадків ГЦК, пов'язаної з інфікуванням HBV. Із секвенціонуванням нуклеотидів екзонів 5-8 пов'язана більшість мутацій. Найчастіше вони відбуваються у третьому нуклеотиді кодону 249. Це стосується трансверсії G-T (гуанін-тимін) і/або G-C (гуанін-цитозин). Усі вони керують заміною аргініну [Hsu I.C. et al., 1991].

Більше ніж у 50 % випадків інших людських новоутворень (молочних залоз, легень, товстої кишки) мутація гена p53 буває у різних кодонах. Але зміни в кодоні 249 є специфічними для ГЦК. Ця мутація

може бути проявом впливу афлатоксину B_1 або перекису водню. Її механізм невідомий, не підтверджено й інтеграції ДНК HBV у цьому місці. Переконливим є те, що популяція людей з ГЦК і мутацією гена p53 у кодоні 249 часто експонована афлатоксином B_1 й іншими канцерогенами [Ross R.K. et al., 2002].

Ген p53 є одним з головних пунктів виникнення генетичних змін у розвитку новоутворень у людей. Нестача алелей гена p53 може зменшувати його гальмівний вплив, особливо G, до S, а також сповільнювати процеси репарації ДНК і блокування апоптозу.

Дослідження клітинного циклу (проліферації ядерних антигенів, позначених тимідином) гепатоцитів трансгенних мишей з видаленою алеллю p53 засвідчило посилення процесів усіх його фаз. Це вказує на дефіцит гальмівного впливу через p53.

У фізіологічних умовах клітинний поділ у печінці відбувається рідко, лише 1 гепатоцит із 100 000 підлягає поділові за одиницю часу. Зростання проліферації гепатоцитів у результаті втрати p53 може бути пусковим фактором через канцерогенний вплив афлатоксину [Ross R.K. et al., 2002]. Очевидно, це стається внаслідок цілковитої або часткової втрати пунктів гальмування клітинного циклу, зменшення кількості хромосом, зниження репарації ДНК і занепаду апоптозу через p53.

Таким чином, інфікування HBV може індукувати гепатоканцерогенез через такі 4 механізми.

1. Дисфункція клітин з можливою детоксикацією канцерогенів і змінами ДНК.
2. Пошкодження гепатоцитів у результаті запальної відповіді та звільнення цитокінів, які можуть посилювати пошкодження шляхом звільнення вільних радикалів і викликати мутації ДНК.
3. Пошкодження клітин через їх знищення і масивну проліферацію для компенсації деструкції з наступним розростанням клітин у стані поділу внаслідок дії специфічних канцерогенів, а також звільнених вільних радикалів.
4. мРНК HBsAg, а також регуляційні білки можуть призводити до селективної переваги трансформованих гепатоцитів.

Найбільш правдоподібним видається механізм викликання гепатоканцерогенезу в інфікованих HBV внаслідок пошкодження клітин

печінки, регенеративної гіперплазії і наступних вторинних запальних процесів, що неухильно ведуть до ГЦК.

Вторинне ушкодження гепатоцитів перебігає з посиленням експресії генів оболонки HBV, які можуть спричиняти гепатоканцерогенний поділ. Цьому сприяють афлатоксин та інші хімічні канцерогени, наприклад, диетилнітрозоамін. У трансгенних з HBV мишей, що підлягали впливові AFB_1 і диетилнітрозоаміну, бурхливо виникали зміни у вигляді формування горбиків, проліферації овальних клітин, а також розвивалися аденома і ГЦК [Ghebranious N., Sell S., 1998]. Родинні випадки ГЦК гіпотетично підтверджують генетичну схильність до цієї недуги. Для пацієнтів з хронічними генетичними хворобами (генетичний поліморфізм цитохрому P450 2 E1 або 2 D6) характерний вищий ризик розвитку ГЦК [Lok A., Lai C.C., 1998; Павловська М., Гальота В., 2001].

При HCV-інфекції чітко спостерігається традиційна послідовність подій у печінці: гострий вірусний гепатит > хронічний гепатит > цироз > цироз-рак печінки. У регіонах з низькою поширеністю пухлини майже у всіх хворих ГЦК розвивається на тлі цирозу печінки і, як правило, в осіб похилого віку [Colombo M., 1999; Kasahara A. et al., 1999; Malkowski P. i in., 2006]. Останніми роками отримані переконливі докази прямої канцерогенної дії HCV (як і HBV), що є основними причинними факторами хронічного гепатиту. ГЦК, що асоціюється з HBV, у 20-50 % випадків розвивається без попереднього цирозу, особливо в молодому і дитячому віці [Akrividiadis E.A. et al., 1998; Colombo M., 1999]. Ризик її розвитку при HCV-інфекції в 3 рази вищий, ніж у носіїв HBsAg в регіонах, ендемічних стосовно ГВ [Esteban J.I. et al., 1992]. ГЦК, що асоціюється з вірусною інфекцією, у 80 % випадків пов'язана з HCV, у 20 % випадків – з HBV [Okamoto J. et al., 2000]. За даними інших авторів, антитіла до HCV виявляються у 6-75 % хворих на ПРП [Dazza M.C. et al., 1990; Bruix J. et al., 1999; Colombo M. et al., 1999]. Вважається у зв'язку з цим, що HCV є облігатним канцерогеном. HCV 1b є найчастішим генотипом (80 % і більше) при виникаючій гепатомі [Hatzakis A. et al., 1996; Brechot C. et al., 1998]. Частота розвитку гепатокарциноми на тлі HCV-асоційованого цирозу печінки складає 1-7 % за рік [Di Bisceglie A.M., 1997; Hi K.Q., Tong M.J., 1999]. Згідно з даними російських дослідників [Ігнатова Т.М.,

2000] ризик розвитку ГЦК склав через рік 2,2 %, через 5 років – 11,2 %.

У дослідженнях, проведених спільно інфекційною й онкологічною клініками ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського, маркери вірусів гепатитів виявлялися у 78 % хворих з ПРП (в 67 % – ГС, у решти – ГВ). У пацієнтів з метастатичним раком печінки частота їх знаходження склала лише 4 % й істотно не відрізнялася від середнього показника у донорів крові ($p<0,05$).

У ракових клітинах відбувається реплікація HCV, однак роль вірусу в трансформації гепатоцитів залишається неясною. Він не здатний інтегруватися в клітинну ДНК, оскільки не володіє ревертазною активністю. У складі геному HCV не виявлено гени з вираженою трансформаційною активністю або інші онкогени. HCV, очевидно, не здатний також активувати інші онковіруси [Ballardini G. et al., 1995; Lau G.K. et al., 1996]. Однак деякі непрямі ознаки дозволяють припускати активну участь вірусу в гепатоканцерогенезі. Гепатоцелюлярна карцинома виникає у частини хворих на ХГС без жодних ознак цирозу печінки [De Mitri M.S. et al., 1995]. Інтерферонотерапія значно зменшує вірогідність виникнення ПРП у чутливих до лікування хворих. Разом з тим зберігається висока захворюваність на ПРП у інтерферонрезистентних пацієнтів [Shindo M. et al., 1999].

У той же час, на сьогодні залишаються невідомими багато причин фібро- і канцерогенезу при ХГС. При цьому ризик розвитку раку печінки при ХГС практично у 10 разів вищий, ніж при гепатиті В [Scotto G. et al., 2004]. Якщо хворі з HBV-інфекцією, як правило, проходять етапи «хронічний гепатит – цироз – ПРП» послідовно, то внаслідок дії HCV карцинома печінки часто формується «в обхід» цирозу.

В останні роки ряд дослідників виявили, що білок HCV-cor накопичується в клітинних ядрах [Lo S.Y. et al., 1990; Shih C.M. et al., 1993; Ravaggi A. et al., 1994]. Експресія цього білка пригнічує апоптоз клітин, індукований різними агентами [Ray R.B. et al., 1996], і, очевидно, спричиняє гепатоканцерогенез шляхом супресії елімінації інфікованих вірусом печінкових клітин [Дьяченко А.А., Дьяченко А.Г., 2001]. Отримані також дані про залучення в HCV-опосередкований канцерогенез низки регуляторних генів, у тому числі p53 і bcl-2. Зокрема виявлено, що коровий білок HCV репресує транскрипцію p53, що при-

зводить до стимуляції росту клітин внаслідок ослаблення супресорної функції [Kekule A.S. et al., 1993; Ravaggi A. et al., 1994; Koike K., 1995; Su Q. et al., 1998].

У HCV-асоційованому канцерогенезі велику роль відводять білкам HCV, серед яких кандидатами в онкогени можуть бути core-протеїн HCV і неструктурні білки NS5 і NS3. Вважають, що core-протеїн може бути аналогом Х-протеїну при HBV-асоційованій ГЦК.

Core-протеїн локалізується переважно в цитоплазмі, але виявлений також і в ядрі [Lin Q. et al., 1997]. HCV-core-білок індукує реплікацію вірусу, зв'язуючись з внутрішньоклітинними білками, що беруть участь у процесах передачі внутрішньоклітинних сигналів і проліферації гепатоцитів. HCV-core активує c-myc-промотор, який призводить до злоякісної трансформації фібробластів ембріона щура [Ray R.B. et al., 1997].

В експериментальній моделі на трансгенних мишах підвищена коекспресія ядерного онкогена c-tyc і TGF-α призводила до вираженого росту пухлини [Santoni-Ruqui E. et al., 1996]. При високій експресії core-антигена дослідники відтворили ГЦК навіть за відсутності некрозу і запалення печінки. Так, К. Moriya зі співавт. (1998) показали, що HCV-core викликає стеатоз печінки мишей, через 16 міс. у тварин розвинулася аденома із стеатозом гепатоцитів, у центрі якої надалі формувалася низькодиференційована ГЦК («nodule in nodule»), що трапляється у людини в початковій стадії гіперпластичної аденоми. Ці дані свідчать про те, що наявність некрозу і запалення не є абсолютно необхідною умовою в патогенезі ГЦК при HCV-інфекції. HCV-core знижує експресію p53, пригнічуючи апоптоз і сприяючи таким чином клітинному росту [Honda A. et al., 2000].

Як було відзначено, ГЦК при HCV частіше розвивається за наявності генотипу 1b. Хворі з цим генотипом слабо відповідають на противірусну терапію ІФН. Виявилось, що білок NS5cc lb-генотипу HCV може зв'язувати і блокувати інтерферонзалежну протеїнкіназу, яка запускає противірусну відповідь [Gale M. et al., 1999]. Разом з тим встановлено, що протеїнкіназа, регулюючи стресіндукований апоптоз у клітинах, що діляться, є супресором пухлини. Білок NS3 HCV здатний призводити до пухлинної транскрипції клітини і пригнічувати p53-залежний апоптоз [Sacamuro D. et al., 1995].

Не виключаються і генетичні механізми у виникненні ГЦК. При вивченні нуклеотидних послідовностей штамів HCV, виділених від пацієнтів з ГЦК і без неї, були виявлені наступні відмінності: у 45 положенні Ser (у пацієнтів без гепатоми) замінювався на Gly (за наявності її) [Horie C. et al., 1996]. Припускають, що надмірна регенераторна гіперплазія гепатоцитів (дисрегенерація) при інфікуванні HCV збільшує ризик подальших генетичних змін (зокрема мутації), які ведуть до порушення клітинного росту, і підвищує ризик злоякісної трансформації [Esteban J.I. et al., 1992; Colombo M. et al., 1999].

Незважаючи на наявність чіткого зв'язку між наявністю HCV і розвитком ГЦК, з одного боку, і факторами ризику її розвитку при ХГС, з іншою, патогенетичні механізми формування гепатоми залишаються ще невідомими. Вірус ГС:

- не вбудовується в геном гепатоцитів (це неможливо, оскільки HCV не продукує ДНК replication intermediates);
- не активує специфічні проонкогени;
- не інактивує гени, що пригнічують ріст пухлин;
- не містить зворотної транскриптази і, отже, ці моменти не можуть мати значення в індукції ГЦК.

Крім того, вірус ГС не містить Х-гена і трансактивуючого фактора росту гепатоцитів TGFα (hepatocyte growth factor), його рецептора протоонкогена C-met, протоонкогена C-myc. TGFα у різних системах є мітогеном і фактором, який сприяє метастазуванню. Важливо й те, що у хворих на HCV-гепатокарциному вірус локалізується тільки в цитоплазмі гепатоцитів, а у ядрах його немає. Крім того, не встановлено накопичення α-ФП [Raedle J. et al., 1995].

Ці дані припускають, що HCV належить не самостійна, як HBV, а допоміжна роль коканцерогена. Тому асоціація цих вірусів призводить до частішого розвитку ГЦК, ніж кожен з них окремо (порівняно з HCV-моноінфекцією майже в три рази), оскільки при біопсії печінки встановлена інтеграція ДНК HBV з геномом малігнізованих гепатоцитів [Haydon G.H. et al., 1997]. А сама РНК HCV в усіх випадках виявлялася в пухлинній і непухлинній тканині [Chou W.H. et al., 1991; Lin C. et al., 1994].

Численні дані свідчать про те, що при коінфекції HBV (діагностується за наявності HBsAg в сироватці) і HCV значно зростає ризик

розвитку ГЦК, що дозволяє обговорювати наявність міжвірусної взаємодії в пухлинній трансформації [Arii S. et al., 2000; Benvegnu L., Alberti A., 2001]. Оскільки пряма роль HCV в канцерогенезі точно не встановлена, а канцерогенна роль HBV доведена, ряд авторів вважає, що HCV може діяти як коканцероген, особливо за наявності HBsAg-серонегативної HBV-інфекції [Feitelson M.A., 2001]. T. Urashima зі співавт. (2001), використовуючи методи гібридизації, виявили інтегровані ДНК HBV у тканині пухлини хворих з HCV-асоційованою ГЦК. У більшості цих хворих інтегрований регіон був представлений Х-антигеном, що підкреслює пряму роль HBV-інфекції в розвитку ГЦК у цих хворих. Добре відомий вплив міжвірусної інтерференції (пригнічення реплікативної активності HBV й експресії HBsAg під впливом HCV), що ускладнює виявлення реальної частоти коінфекції (HCV, що постійно реплікується й інтегрованого HBV). S. Kubo зі співавт. (2001) досліджували роль перенесеної у минулому HBV-інфекції в розвитку ГЦК у хворих на хронічний ГС без фіброзу. У 9 хворих була виявлена HBV-РНК в пухлинній і навколопухлинній тканині, що свідчить про пряму роль HBV у розвитку ГЦК у хворих без фіброзу.

Необхідно відзначити, що як коканцерогени можуть виступати й інші віруси, зокрема вірус Епштейна-Барр, який підсилює реплікацію HCV (in vitro). За даними Y. Sugawara зі співавт. (2001), вірус Епштейна-Барр був виявлений в тканині пухлини в 33 % HCV-асоцційованої ГЦК, тоді як при HBV-ГЦК – лише в 14 %.

При дослідженні ролі HBV у розвитку ГЦК хворих, інфікованих HCV [Kubo P.et al., 2001], встановлено, що в групі хворих без фіброзу відмічені сприятливіші показники функції печінки, менш активний гепатит і велика частота пацієнтів з антитілами до HBV. У цій же групі частота виявлення ДНК HBV Х-гена в ракових ділянках була достовірно вища порівняно з хворими без ГЦК. У всіх хворих з ГЦК перенесена раніше або прихована HBV-інфекція може бути такою, що визначає при її розвитку у HCV-інфікованих пацієнтів без фіброзу печінки. Якщо канцерогенний механізм HBV пояснює зв'язування білка туморсупресорного гена p53 (що відіграє роль супресора пухлинного росту) білком Х-гена (Hвх), блокуванням переміщення білка p53 в ядро клітини, то канцерогенний механізм вірусу ГС зв'язують і з не-

прямою дією шляхом індукції некрозапальних змін у печінці [Ueda H. et al., 1995]. Некроз гепатоцитів запускає стереотипну відповідь «господаря» – хронічне запалення, фіброз, дисгенерацію, дисплазію гепатоцитів [Апросина З.Г., Серов В.В., 1995; Серов В.В. и др., 2002].

Основне значення в механізмі канцерогенезу при HCV-інфекції має, мабуть, переважна цирозогенність вірусу і давність хвороби. Цьому відповідає пізніший розвиток ГКЦ і більш маніфестні прояви передуючого їй цирозу печінки при ГС, порівняно з ГВ [Shiratori Y. et al., 1995]. Хоча, як вже було відзначено, розвиток ГЦК може статися ще до розвитку цирозу печінки – на етапі хронічного гепатиту.

Таким чином, у процесі онкогенезу при ГЦК залучені гени, які беруть участь у контролі процесів проліферації, апоптозу, сигнальній трансдукції і так далі, а також генетичні механізми. Велику роль відіграють ще й фактори ризику, проте загальна картина гепатоканцерогенезу залишається неясною.

Дані епідеміологічних і патогістологічних досліджень випадків ГЦК, що розвинулася в нециротичній печінці, дозволили підтвердити гіпотезу про те, що хронічні хвороби печінки і ГЦК розвиваються паралельно під впливом одних і тих же чинників [Grando-Lemaire V. et al., 1999]. Патогістологічні зміни, загальновизнані як преканкрозні, були такими ж, як і при цирозі печінки: найчастіше виявлялися великоклітинна дисплазія гепатоцитів і відкладення заліза.

HCV-інфекція, підвищена концентрація α-ФП (понад 400 МОмл) або інших пухлинних маркерів, макронодулярне ураження печінки, дисплазія, патологічна регенерація, виявлена в біоптатах печінки, або імуногістохімічні зміни, які вказують на високий проліферативний індекс, можуть відігравати роль додаткових предикторів [Bruix J. et al., 2001]. Тому всі пацієнти з цирозом печінки мають підвищений ризик розвитку ГЦК і повинні підлягати спостереженню.

Клінічно середній вік розвитку HBV-асоційованої ГЦК (близько 50 років) на 10 років менший, ніж при HCV-асоційованій ГЦК (61-64 роки) [Shiratori Y. et al., 2001]. Ранньому розвитку ГЦК може сприяти не тільки дія HBV у ранньому віці, але й відмінності в онкогенних механізмах між HBV і HCV.

Терміни розвитку ГЦК різні. Максимальний діагностується через 23-30 років від початку інфекції [Alter H.I., 1990; Esteban J.I. et al.,

1992; Sharara I. et al., 1996; Апросина З.Г., 1997]. В інфікованих при гемотрансфузіях термін від моменту зараження до розвитку ГЦК склав 29,6 років, у 76 % з них – на тлі цирозу печінки [Tomimatsu M. et al., 1993]. Середній термін її розвитку на тлі цирозу складає 10 років, рідше й раніше [Takano S. et al., 1995; Sherlock S., Dooley J., 1996]. У хворих з HCV-асоційованим цирозом печінки і високим рівнем АЛТ ГЦК за період 5-річного спостереження розвивалася у 71,4 % порівняно з 7,1 % у хворих з аналогічним діагнозом, але з постійно низькими показниками АлАТ. Передбачуваний інтервал між постановкою діагнозу цирозу і розвитком ГЦК склав 6 років [Tarao K. et al., 1999].

Факторами ризику розвитку ГЦК є:

- вік старше 50 років;
- частіше жіноча стать;
- Ib генотип вірусу;
- висока активність процесу в печінці за морфологічними ознаками при коінфекції;
- HBV і HCV-коінфекція;
- HCV + алкоголізм (в алкоголіків гепатома формується в 2 рази частіше);
- відсутність лікування ІФН-α, у тих, хто не відповів на противірусну терапію;
- цироз печінки;
- високий рівень АлАТ та ін. [Simmonds P. et al., 1993; Tabor E., Kobayashi K., 1994; Di Bisceglie A.M., 1995; Mazzalla G. et al., 1996; Serfaty L. et al., 1998; Tarao K. et al., 1999].

Персистуюче підвищення активності АлАТ, що відображає тривалу деструкцію гепатоцитів з подальшою патологічною регенерацією і вислідом у цироз печінки, є важливим фактором розвитку HCV-асоційованої ГЦК [Marusawa H. et al., 1999]. Наявність вираженого цирозу з відсутністю ІФН-терапії є передвісником несприятливого висліду в ГКЦ, ризик розвитку якої склав 11,6 % [Serfaty L. et al., 1998].

Певне значення у канцерогенезі HCV-інфекції має висока реплікативна активність вірусу, що триває [Borgio M. et al., 1998]. При HBV-інфекції вона припиняється задовго до малігнізації. Допускається певна роль прискореного апоптозу гепатоцитів в онкогенезі ГЦК, індукова-

ною HCV, як і HBV [Calabrese F. et al., 1997; Sypsa V. et al. 2004; Wawrzynowicz-Syczewska M., 2008]. Навпаки, R.B. Ray із співавт. (1996) вважають одним з можливих механізмів HCV-індукованого канцерогенезу пригнічення апоптозу. HCV і HBV є незалежними факторами ризику розвитку ГЦК [Shiratori Y. et al., 2001]. Висловлюється припущення, що гепатома може бути індукована будь-якими причинами, які ведуть до цирозу печінки.

При ГЦК показана висока експресія інсуліноподібного фактора росту II [Muzakami K. et al., 2000]. Відомо, що імуноподібні фактори росту є потенційними мутагенами, які сприяють канцерогенезу, запобігаючи апоптозу, що викликається TGFα [Thorgcirsson S.S., 2000].

У гепатоканцерогенезі мають важливе значення мутації білка p-catenin, який дислокується на клітинних мембранах у ділянках щільних з'єднань клітин. У 19-41 % ГЦК людини різної етіології була виявлена мутація p-catenin [De la Coste A. et al., 1998]. Висока ядерна експресія p-catenin супроводиться значною проліферативною активністю клітин і тяжким прогнозом ГЦК [Tran J. wan Nhein et al., 1999]. За даними H. Huang із співавт. (1999) вона виявляється в HCV-асоційованій ГЦК людини.

Розвиток ГЦК при цирозі, очевидно, пов'язаний також з тривалою персистенцією регенерації печінки і високою проліферативною активністю гепатоцитів [Donato M. et al., 1998]. Критерієм регенерації печінки у хворих з HBV-цирозом печінки є нестійкий і підвищений рівень α-ФП. Високі показники рівня α-ФП є значним фактором ризику для HBsAg-позитивних хворих на відміну від хворих, інфікованих HCV [Carr B.J. et al., 1997; Madalinski K. et al., 2005; Sangiovani A. et al. 2000]. c

Прогноз хронічної HCV-інфекції, темпи її прогресування, вплив на виживання і летальність вивчені недостатньо. Залежно від багатьох причин, в одних випадках, інфікування HCV може призвести до тривалого безсимптомного носійства, в інших – до латентного або маніфестного хронічного ураження печінки з тривалим перебігом, в третіх – можлива швидка трансформація ХГС в цироз печінки або ГЦК.

Безсимптомне носійство HCV може бути необмежено тривалим [Федоров Е.Н. и др., 2000]. У 30 % випадків РНК HCV в плазмі крові відсутній за наявності антитіл до HCV, і це свідчить про можливість

повної елімінації вірусу з організму без наслідків, що клінічно проявляються, або депонування в печінці без ознак реплікації. Е.Н. Федоров зі співавт. (2000) також відзначали, що імунна відповідь у значної частини здорових інфікованих осіб достатня для часткової або повної елімінації HCV. У результаті постійних перебудов вірусних геномів, що відбуваються, можуть створюватися авірулентні форми, що індукують і постійно підтримують активний імунітет. У зв'язку з повсюдно поширеним безсимптомним носійством HCV виникло припущення про те, що не у всіх випадках розвитку так званих постранфузійних гепатитів воно зумовлене наявністю HCV в перелитій крові або її компонентах [Федоров Е.Н. и др., 2000]. Вперше докази такого припущення були отримані японськими ученими [Kashara M. et al., 1998]. Отже, у реципієнтів – безсимптомних носіїв вірусів під впливом хвороби, при якій є показання до операції, а також самої операції і проведених гемотрансфузій може порушуватися імунобіологічна рівновага, що призводить до реплікації вірусів і розвитку постранфузійних гепатитів.

Становлять інтерес результати досліджень, в яких сироватки крові молодих солдатів – новобранців США зберігалися впродовж 45 років. Показано, що за цей період часу смертність, пов'язана з хронічним гепатитом, склала серед 17 солдатів, в сироватці крові яких виявлені анти-HCV і РНК HCV, всього 5,9 %, тоді як серед неінфікованих – 1,4 % [Seeff L.B. et al., 2000].

У контрольованому проспективному дослідженні 568 хворих, інфікованих HCV при гемотрансфузіях під час хірургічних втручань, і контрольної групи, що складалася з 984 неінфікованих хворих того ж віку, які переносили такі ж втручання, в середньому за 18 років спостереження не виявлено відмінностей в показниках загальної летальності, хоча в інфікованих хворих відмічено невелике, але статистично достовірне збільшення летальності, пов'язане з ХГ (3,2 % проти 1,5 %) [Seeff L.B. et al., 1992; El-Seray H.B., 2002; Forner A. et al., 2007].

Вивчення прогнозу у 838 хворих на ХГС показало, що при встановленні діагнозу ХГС у молодому віці (до 50 років), смертність вища, ніж у популяції; якщо ж у віці до 50 років встановлюється наявність цирозу печінки, смертність збільшується в понад 20 разів; у той же час діагноз ХГС у віці, старшому 50 років, не впливає на прогноз, оскільки хворі

ймовірніше вмирають від інших захворювань [Niderau C. et al., 1998; Halota W., Pawlowska M., 2004; Llovet J.M. et al., 2004]. Таким чином, вік і ступінь фіброзу в момент встановлення діагнозу мають велике значення в оцінці прогнозу у конкретного хворого.

Є відомості літератури про 5- і 10-річне виживання хворих на компенсований цироз печінки в результаті ХГС – 91 % і 79 % відповідно [Fattovich G. et al., 1997; Шапиро И.Я., Карев В.Е., 2007; Durr R., Caselmann W.H., 2000]. Схожі дані отримані і в дослідженні Т.М. Ігнатової (2002), яка встановила, що 5- і 10-річне виживання хворих на цироз печінки склало 89 і 59 %. Виживання, нижче 10-річного показника, пов'язане з включенням хворих, які мають додаткові етіологічні чинники хронічого гепатиту.

При вивченні впливу ряду факторів на виживання хворих було встановлено, що поєднання двох чинників (зловживання алкоголем і наявність HBsAg і/або антитіл до серцевинного антигена – анти-HBc) суттєво погіршує прогноз ХГС, при цьому наявність «ізольованих» анти-HBcAg в сироватці крові має самостійне прогностичне значення [Игнатова Т.М., 2000; Игнатова Т.М. и др., 2000]. Основними причинами смерті хворих на ХГС є ускладнення цирозу печінки і ГЦК, проте її причиною можуть стати й позапечінкові ураження, головним чином пов'язані зі змішаною кріоглобулінемією. Показано, що в групі хворих на цироз печінки з кріоглобулінемією виживання достовірно нижче, ніж у зіставній за віком, тривалістю захворювання і класифікацією за Чайлдом-п'ю групі хворих на цироз печінки без кріоглобулінемії [Adinolfi L.E. et al., 1996; Гранов А.М. и др., 2008; Павлов А.И. и др., 2008].

АЛКОГОЛІЗМ І ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ЯК ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ

Особливе місце займає частий розвиток ПРП у хворих на цироз печінки (від 50 до 97 % хворих з ГЦК).

За даними С.Д. Подимової (1993), Б.И. Шулутко (1995), у 80 % випадків ГЦК – це рак печінки, що формується на тлі цирозу. Причому патогенез раку при такому поєднанні обумовлений регенераторно-проліферативними процесами, оскільки в ході інтенсивної регенерації можуть виникати структури з необмеженим злоякісним ростом.

Як вже зазначалося, підвищення ризику виникнення злоякісних новоутворень в основному залежить від етіології і тривалості циротичного процесу. Особливе значення у виникненні ПРП надається постгепатитному цирозу, що у ряді випадків ускладнює вислід вірусного гепатиту. Це дозволяє віднести інфекційний гепатит до захворювань, які сприяють розвитку гепатоцелюлярної форми раку печінки.

Раніше було показано, що змішана HBV- і HCV-інфекція – значущий і самостійний чинник ризику розвитку ГЦК у хворих на цироз печінки незалежно від реплікації HBV, причому взаємодія між вірусами має ознаки синергізму [Chuang W.L. et al., 2003; Benvegnu L. et al., 2004; Fattovich G. et al., 2005; Donato F. et al., 2007; Tsai J. et al., 2007]. Недавно були опубліковані результати метааналізу 32 досліджень випадок-контроль, які підтверджують наявність синергізму і вірусної (HBV і HCV) інтерференції в канцерогенезі у хворих з хронічними захворюваннями печінки вірусної етіології [Donato F. et al., 2008]. Щоправда, японські автори повідомляють протилежні результати: при ретроспективному аналізі даних 368 хворих на ГЦК, 119 – на цироз печінки і 549 – на хронічний гепатит не виявлено відмінностей за частотою виявлення маркерів змішаної інфекції HBV і HCV між цими групами [Shiratori Y. et al., 2007]. За даними ВООЗ, у всіх країнах світу відзначається ріст захворюваності інфекційним гепатитом, який веде до цирозу печінки, паралельно зі збільшенням якого росте й захворюваність раком печінки.

Іншим чинником ризику розвитку ГЦК у хворих на цироз печінки є зловживання алкоголем [Garro A., Lieber C., 2000; Takada A.,

Taylor A., 2002], самостійна прогностична значущість якого визнається не всіма дослідниками у зв'язку з високою частотою інфікування HBV і HCV осіб, які зловживають алкоголем [Brechot C., 2006]. Та хоча алкоголь не є прямим канцерогеном, він може підсилювати канцерогенний ефект інших чинників довкілля (вінілхлориду, сполук миш'яку, торотрасту) шляхом підвищення чутливості до них клітинних мембран і трансформації мікросом, хімічних сполук, що беруть участь у детоксикації [Подымова С.Д., 1993].

Окремі автори [Benvegnu L. et al., 2004] не отримали даних про кумулятивну дію алкогольного і вірусного (моноінфекції) чинників у розвитку ГЦК. Однак більшість дослідників вказують на зростання частоти розвитку ГЦК зі збільшенням тривалості зловживання алкоголем. Такі розбіжності, можливо, є наслідком не тільки неоднорідності популяції хворих, які спостерігалися, але й відсутності деталізації алкогольного чинника (тривалість зловживання, кількість споживаного алкоголю тощо). Так, Лопаткіна Т.Н. і співавт. (2002) та F. Donato et al. (2007) виявили синергізм між впливом HBV, HCV і високих (>30 г/добу) доз алкоголю в розвитку ГЦК у хворих на цироз печінки. Ці дані підтверджують кофакторну роль алкоголю в канцерогенезі у таких хворих за наявності вірусної інфекції, що може бути пов'язано зі збільшенням продукції проканцерогенів, індукованих ізоферментом p450 2EI при мікросомальному окисленні етанолу і виснаженням антипухлинних стимуляторів, таких, як ретиноїд у результаті тривалого споживання етанолу [Adachi S. et al., 2001; Lieber C., 2004]. При цьому не було виявлено впливу реплікації HBV на розвиток ГЦК і це узгоджується з уявленнями про те, що саме інтеграція ДНК HBV в геном гепатоциту є головною ланкою пухлинної трансформації в осіб, інфікованих HBV [Takada S., 2000]. На відміну від інших дослідників, які аналізували дані хворих на цироз печінки не тільки алкогольної етіології [Benvegnu L. et al., 2004; Yu M., 2007], не було виявлено незалежного впливу поєднаної вірусної інфекції на розвиток ГЦК у хворих на цироз печінки, які зловживали алкоголем [Лопаткина Т.Н. и соавт., 2002]. Це може бути пов'язано як з недостатньою статичною потужністю (чутливістю) дослідження, так і з провідною роллю тривалої алкогольної інтоксикації в розвитку пухлинної трансформації у хворих на цироз печінки поєднаної етіології.

ГЦК – багатофакторна хвороба. На частоту її виникнення в інфікованих HBV і HCV впливають деякі причинні фактори, які не мають самостійного значення, але відіграють роль коканцерогенів [Paterlini P. et al., 1995]. До них належать ХГ, цироз печінки, деякі імуногенетичні чинники, статева належність, алкоголізм, характер харчування, екологічні полютанти, вживання наркотиків тощо.

60-90 % хворих на ПРП в анамнезі вказують на цироз печінки. ДНК клітин більшості цирозних вузлів містить інтегровані геноми HBV. Розвиток раку відбувається саме з таких вузлів.

Цироз печінки, зумовлений HBV, підвищує ризик виникнення ПРП у 10 разів [Johnson P.J., Williams R., 1997]. Порівняння розвитку ПРП у хворих на цироз, спричинений HBV і HCV, в Італії і Японії показало, що ймовірність виникнення ПРП тим вища, чим триваліший цироз печінки, що корелює з тривалістю персистенції вірусу [Chiba T. et al., 1996].

В експериментах було показано, що одночасний вплив HBV й афлатоксину спричинив розвиток ПРП у 52,9 % тварин, тоді як у групі інфікованих лише вірусом – у 11,1 %, а в групі, що отримувала лише афлатоксин, – у 15,8 % [Павловська М., Гальота В., 2001]. Під впливом афлатоксину B_1 у печінці трансгенних з HBV мишей розвивались аденома і ПРП [Ghebranious N., Sell S., 1998]. Епідеміологічні дослідження мешканців Мозамбіку та Південного Китаю засвідчили, що інфікування HBV, HCV, а також наявність AFB_1 у продуктах харчування є синергідними факторами ризику ГЦК. Неочищена від афлатоксину кукурудза була головним джерелом AFB_1 у китайських дітей 30 років тому [Yen F.S., Shen K.N., 1996].

HCV-індукована ГЦК майже завжди розвивається на тлі цирозу печінки [Moradopour D., Wands J.R., 1994; Naoumov N.V. et al., 1997]. За даними Tsukuma H. et al. (1993), при ХГС, що перебігає з ЦП, малігнізація настає в 12,5 % випадків, за відсутності цирозу печінки – в 3,8 %. Неконтрольована проліферація пухлинних клітин може бути зумовлена порушенням регуляції механізмів внутрішньоклітинної трансдукції сигналів. До прямих цитопатичних ефектів HCV слід віднести онкогенний потенціал cor протеїну і деяких неструктурних білків HCV, показаний в культурі клітин і на моделі тварин. Цитопатичний ефект зумовлений здатністю HCV модулювати транскрип-

цію ряду генів, зокрема генів супресорів пухлинного росту (p53, RB), факторів росту і впливати на апоптоз та клітинну проліферацію [Ray R.B. et al., 1997; Hayashi J. et al., 1999].

У хворих із мікст-інфекцією хвороба набуває агресивнішого перебігу з швидким трансформуванням в ЦП і високою вірогідністю ГЦК [Goritsas C.P. et al., 1995]. В даний час у 10-15 % хворих на ХГВ виявляють маркери HCV-інфекції [Серов В.В., Апросина З.Г., 2002]. Асоціація HBV і HCV частіше призводить до ГЦК, ніж кожен з вірусів окремо [Tanabe G. et al., 1999]. Серед хворих на хронічні гепатити при індикації маркерів HCV-інфекції ГЦК реєструється в 10 %, HBV-інфекції – в 15 %, а при поєднанні HBV/HCV – в 27 % випадків [Tabor E., Kobayashy K., 1994; Shiratori Y. et al., 1995]. Для максимально раннього виявлення ГЦК необхідно не рідше 1 разу на 6 міс. проводити обстеження хворих на ХГВ і ХГС, особливо у стадії цирозу печінки, з включенням у комплекс обстеження ультразвукового дослідження і тестування крові на вміст α-ФП [Радченко В.Г. и др., 2005].

У HBV- і HCV-інфікованих осіб зловживання алкоголем призводить до прогресування ураження печінки і найвищого ризику розвитку ГЦК через синергізм пошкоджувальної дії алкоголю, насамперед ацетальдегіду, HBV і HCV на печінку [Nalpas B. et al., 1998; Wiley T.E. et al., 1998; Harris D.R. et al., 2001].

У гіперендемічних регіонах певну роль у розвитку ПРП відіграють імуногенетичні фактори. Загальновідома схильність до захворювання на ПРП представників монголоїдної раси (наприклад, серед американців китайського походження частота виявлення пухлин печінки у декілька разів вища, ніж у США в цілому) і наближається до показників, зареєстрованих у Китаї [Соринсон С.Н., 1998]. Родинні випадки ПРП гіпотетично підтверджують генетичну схильність до цієї хвороби. Для пацієнтів з деякими хронічними генетичними хворобами (генетичний поліморфізм цитохрому P450 2E1 або 2D6) властивий вищий ризик розвитку ПРП [Lok A., Lai C.C., 1998].

Серед причин хронізації вірусного гепатиту і, як наслідок, розвитку цирозу та раку печінки вирішальне значення мають різнопланові зміни в імунному статусі хворих, які супроводжуються вторинним імунодефіцитом, виснаженням компенсаторних можливостей, знижен-

ням продукції лейкоцитами інтерферонів [Вовк А.Д. та ін., 1995]. Хронічне запалення в тканині печінки, зумовлене імунною відповіддю, зараз визнане одним з вирішальних факторів канцерогенезу при ГВ. Ще у 90-х роках минулого століття було продемонстровано, що сам по собі HBV не має цитотоксичного впливу і не зумовлює розвиток ПРП. Так, у HBV-T_2 мишей, імунна система яких внаслідок генетичного дефекту не відповідає на HBV-інфекцію, не спостерігають руйнування гепатоцитів і розвитку ПРП. Після відновлення HBV-специфічної імунної відповіді у цих тварин формувався хронічний гепатит, а пізніше – ПРП. При цьому дослідники відмітили, що канцерогенез у частини мишей індукувався навіть без інтеграції HBV [Chang M.H., Chen D.S., 1999].

Процес загибелі гепатоцитів, інфікованих HBV і HCV, стимулює їх регенерацію, що необхідно для відновлення функції печінки. Запуск процесів регенерації опосередкований синтезом ІЛ-6. Доведено, що інфіковані клітини печінки проліферують довше, ніж неінфіковані. Збільшена кількість мітозів не тільки підсилює ймовірність генетичних помилок, але й передає утворені мутації наступним поколінням гепатоцитів. Протягом років накопичується багато генетично дефектних клітин, мутації поглиблюються, що збільшує ризик розвитку ПРП. Частина таких клітин гине, інші – формують «регенераторні вузли». За рахунок активування механізмів антиапоптозу такі вузли набувають здатності до «безсмертя», автономного росту і клональної експансії [Chang M.H., 2000].

В останні роки підтверджено, що вище наведені процеси характерні не тільки для HBV-, але і для HCV-інфекції. Незважаючи на спільні особливості канцерогенезу, існують певні відмінності. Так, при ПРП, індукованому HBV, у 20-50 % хворих не виявляють супутнього цирозу печінки, у той час як при ХГС канцерогенезу майже завжди передує цироз.

Важливо, що найчастішими серологічними маркерами гепатиту В в осіб, які зловживають алкоголем, є «ізольовані» HBcAb [Brechot C. et al., 2006]. Враховуючи високу частоту виявлення ДНК HBV (до 30 %) і РНК HCV (до 50 %) у сироватці крові хворих, які мають анти-HBc як єдиний маркер гепатиту В, навіть за відсутності анти-HCV, деякі автори розглядають наявність «ізольованих» HBcAb як актив-

но перебігаючу HBV-інфекцію, особливо при діагностиці гепатиту B+C [Jilg W. et al., 2005]. Можливо, такий профіль сироваткових маркерів пов'язаний з пригніченням реплікативної активності HBV та експресії HBsAg під впливом HCV, що утруднює виявлення істинної частоти змішаної інфекції інтегрованого геному HBV і вірусу гепатиту С, що реплікується. Цікаве спостереження Pontisso P. et al. (2003) за хворим з HBsAg-позитивним цирозом печінки, в якого після суперінфекції HCV відзначене зникнення HBsAg із сироватки крові. Пізніше у пацієнта розвинулася ГЦК за наявності анти-HBc та анти-HCV у сироватці крові. У пухлинній і цирозній тканині печінки була виявлена ДНК HBV. Є й інші спостереження, коли суперінфекція HCV приводила до елімінації HBsAg із сироватки крові хворих на хронічний гепатит В [Wawrzynowicz-Syczewska M., Urbanowicz W., 1993]. Таким чином, якщо розглядати «ізольовані» HBcAb як маркер перебігаючої змішаної інфекції HBV і HCV, вона стає незалежним прогностичним чинником в оцінці загального виживання хворих на цироз печінки поєднаної (вірусної та алкогольної) етіології.

Відтак, на сьогодні виявлено багато факторів ризику розвитку цирозу і раку печінки, а також чинники, наявність яких дозволяє прогнозувати формування цих ускладнень у майбутньому – так званих предикторів. До них, як уже було зазначено, належать хронічний запальний процес у печінці, дія алкоголю і гепатотоксичних отрут тощо. Поміж предикторами найвідомішими є дефекти імунної відповіді – у тому числі цитокінові дисбаланси і дефекти молекул адгезії.

В останні роки дослідники все більшу увагу приділяють термолабільним білкам – кріоглобулінам, як основній причині розвитку позапечінкових уражень при ХГС [Almirall J. et al., 2002; Ghinoi A. et al., 2004]. З'явились також поодинокі публікації про можливу участь КГ у фібро- та канцерогенезі при HCV-інфекції [Scotto G. et al., 2004].

З метою з'ясування ролі кріоглобулінів як можливих предикторів фібро- і канцерогенезу при гепатиті С нами були проведені дослідження щодо можливих зв'язків між наявністю КГЕ та інших, відомих предикторів формування цирозу і ПРП у хворих на ХГС.

Усього було обстежено 78 хворих віком від 18 до 72 років. Серед них було 45 чоловіків (57,7 %) і 33 жінки (42,3 %). Маркери вірусів гепатитів визначали за допомогою імуноферментних систем 3-го по-

коління, HCV-РНК – за допомогою ПЛР; α-ФП, TNF-α та ІЛ-1β визначали імуноферментним, гідроксипролін біохімічним методом. Для встановлення вмісту кріоглобулінів використовувалась методика [Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю., 1989], принцип якої полягає у визначенні різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (pH=8,6) при 4 °С та 37 °С. Типи кріоглобулінів визначали за методикою гістерезисних кривих оптичної щільності.

α-ФП є добре відомим і загальновизнаним прогностичним маркером формування ПРП [Ray R.B. et al., 1996].

Що стосується TNF-α, то крім участі у системі протипухлинного захисту, цей цитокін є універсальним маркером запальних процесів. а тому його низькі показники в організмі за наявності запального процесу в організмі є свідченням зниження протипухлинного захисту [Shindo M. et al., 1999]. Основним біохімічним маркером колагеноутворення на сьогодні вважають гідроксипролін, а тому збільшення його вмісту у крові пов'язують з формуванням фібротичних і цирозних змін ще до появи його перших клінічних ознак. Згідно з результатами останніх досліджень, рівень гідроксипроліну тісно корелює з концентрацією в організмі профіброгенних цитокінів – трансформуючого фактора росту-бета і гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактора [Игнатов В.А., 2001].

Середній показник α-ФП у хворих на ХГС був дещо вищим, ніж середній у популяції (табл. 9), проте достовірно від нього не відрізнявся (P>0,05). Але при ньому у пацієнтів з 3-м типом кріопатії α-ФП був достовірно вищим не тільки порівняно з обстежуваними без кріопатії, але і з кріопатією 2-го типу. Індекс кореляції між рівнями кріоглобулінів 3-го типу і α-ФП склав 0,88.

Для визначення рівня протипухлинного захисту підраховували коефіцієнт TNF-α/ІЛ-1β. Різке зниження цього показника свідчить про дисоціацію основних прозапальних цитокінів при імунній відповіді та про зниження якості протипухлинного захисту на тлі запального процесу в організмі.

У хворих на ХГС спостерігали значне наростання концентрації ІЛ-1β, яке в десятки разів перевищувало нормальний показник і відображало активність запального процесу (табл. 9).

Таблиця 9

Рівні α-ФП, прозапальних цитокінів і гідроксипроліну залежно від наявності та типу КГЕ

Показник	Здорові донори, n=40	Хворі на ХГС			
		без КГЕ, n=20	з КГЕ 1-го типу, n=12	з КГЕ 2-го типу, n=27	з КГЕ 3-го типу, n=18
α-ФП, МО/мл	4,8±1,9	10,1±2,2	12,2±1,8*	9,3±1,6	16,3±1,1*,**,***
ІЛ-1β, пг/мл	3,89±0,12	166,67±5,56*	171,13±7,21*,**	217,80±8,38*,**	122,38±4,03*,**,***
TNF-α, пг/мл	21,2±1,8	75,0±2,8*	57,6±2,2*	89,3±1,6*,**	25,6±3,4**,***
TNF-α/ІЛ-1β	5,56±0,31	0,45±0,07*	0,34±0,05*	0,41±0,03*	0,21±0,02*,**,***
Гідроксипролін, пг/мл	29,5±1,7	41,6±2,2*	52,8±3,1*,**	66,7±4,1*,**	35,1±3,3***

Примітки: * – достовірна різниця зі здоровими донорами ($p<0,05$); ** – достовірна різниця з хворими на ХГС без КГЕ ($p<0,05$); *** – достовірна різниця з хворими із кріоглобулінами 3-го та 2-го типу ($p<0,05$).

Характерно, що у хворих з КГЕ 2-го типу рівень ІЛ-1β був достовірно вищим, а у пацієнтів з КГЕ 3-го – нижчим, ніж в обстежуваних без супутньої кріопатії. Загалом рівень цього показника був синхронним значнішим клінічним проявам гепатиту у хворих з КГЕ 3-го типу і менш вираженим – при КГЕ 2-го типу.

Концентрація TNF-α у хворих на ХГС значно зростала, порівняно зі здоровими донорами. Але при цьому у пацієнтів з КГЕ 3-го типу на тлі гепатиту рівень TNF-α був значно нижчим і практично не відрізнявся від аналогічного показника у здорових донорів.

Виявлена дисоціація двох основних прозапальних цитокінів примусила нас вивчити також їх співвідношення в усіх досліджуваних групах, зважаючи на важливу роль TNF-α у протипухлинному захисті організму. Рівень показника TNF-α/ІЛ-1β у хворих на ХГС без кріоглобулінів був суттєво зниженим, порівняно з аналогічним коефіцієнтом у здорових людей: наростання рівня ІЛ-1β при хронічному запальному процесі в печінці значно випереджало збільшення концентрації TNF-

α. Подібне наростання концентрації обох прозапальних цитокінів і близький за значенням індекс TNF-α/ІЛ-1β спостерігалися і у хворих з 2-м типом кріопатії. Натомість за наявності КГ 3-го типу виявили наростання рівня α-ФП на тлі незмінного – TNF-α. Встановлені зміни свідчать про існування запального процесу на тлі зниження функції протипухлинного захисту організму у пацієнтів з кріопатією 3-го типу. Більше того, виявлений цитокіновий дисбаланс у них супроводжується наростанням рівня онкомаркера α-ФП.

Рівень гідроксипроліну у хворих на ХГС був вищим, ніж у здорових донорів ($p<0,05$), що свідчить про загалом вищу інтенсивність синтезу колагену та вищий ризик розвитку цирозу печінки (табл. 9).

У свою чергу, підвищена активність основного біохімічного маркера фіброгенезу при ХГС була тісно пов'язана з присутністю в організмі хворих кріоглобулінів 2-го типу (індекс кореляції 0,83). Виявлення у них кріоглобулінів 3-го типу навпаки асоціювало з нижчим, ніж у хворих без супутньої кріопатії, рівнем гідроксироліну (індекс кореляції (-0,67)). Тобто наявність у пацієнта кріоглобулінів 2-го типу підвищує ймовірність формування цирозу печінки, а кріоглобулінів 3-го типу – знижує її.

Враховуючи отримані дані та результати наших попередніх досліджень, КГЕ 2-го типу можна вважати предиктором розвитку цирозу, а 3-го типу – раку печінки.

На основі морфологічних досліджень препаратів від 52 хворих ми простежили частоту трансформації цирозу печінки в рак і дослідили особливості цирозу-раку печінки.

З обстежених 52 хворих у 36 виявили ПРП, у 16 – метастатичне ураження печінки. Чоловіків було 34, жінок – 18. Вік хворих коливався у межах 45-76 років і становив у середньому 63 роки. З 16 осіб із метастатичним ураженням печінки у 8 джерелом метастазів був колоректальний рак, у 3 – рак молочної залози, ще у 3 – рак шлунка і у 2 – рак підшлункової залози. Для морфологічного дослідження печінки були використані методи черезшкірної пункційної та прицільної лапароскопічної біопсії печінки. У 12 випадках проведена резекція печінки або ексцизійна біопсія під час лапаротомії.

Серед макроскопічних форм ПРП найчастіше виявляли множинну вузлувату – 30 пацієнтів (83,3 %). Дифузний та масивний ПРП

діагностовано у 6 хворих (16,7 %). Резектована ліва частка печінки, уражена гепатокарциномою, зображена на палітурці (власне спостереження).

Серед гістологічних форм – гепатоцелюлярна виявлена у 29 (80,5 %) хворих, у 4 – залозистий рак, у 2 – холангіоцелюлярний рак і в 1 особи – змішаний гепатохолангіоцелюлярний рак.

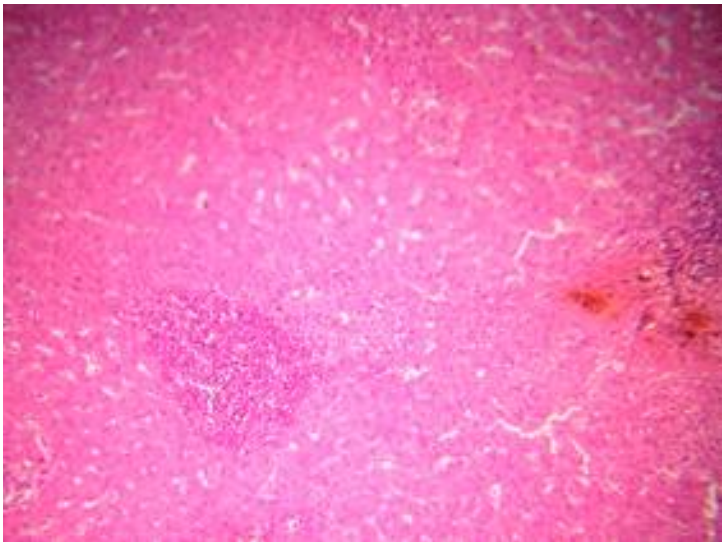
За анамнестичними даними, з 36 хворих на ПРП гепатит В і/або С із жовтяницею перенесли 10 (27,7 %), зловживали алкоголем тривалий час (понад 5 років) – 8 (22,2 %), поєднання цих чинників відзначено у 3 (8,3 %). Таким чином, у 58,3 % пацієнтів виявлені істотні етіологічні чинники, що ймовірно вплинули на розвиток злоякісного процесу в печінці, причому в 13 (36,1 %) осіб це був гепатит В і/або С.

Цироз-рак печінки був діагностований у 15 (41,1 %) хворих. Ріст захворюваності на цироз-рак, за нашими даними, можна пов'язати з почастішанням вірусних та алкогольних ушкоджень печінки. В той же час з 16 випадків метастатичного раку печінки лише у 2 виявлено поєднаний вплив на печінку алкоголю та вірусів гепатитів В і С.

Як відомо, морфологічними критеріями цирозу печінки є: 1) дистрофія і некроз гепатоцитів, 2) порушення архітектоніки печінкової часточки, 3) утворення вузлів-регенератів, 4) розростання сполучної тканини, що поширюється на всі структури органа.

У випадках часткового некрозу гепатоцитів порушується архітектоніка часточки. Вона виглядає деформованою з ексцентрично розміщеною центральною веною. Порушується розміщення навколо часточки портальних тріад. При колапсі сусідніх часточок внаслідок їх тотального некрозу низка тріад облітерується. Якщо некроз охоплює більшу частину часточки, життєздатні гепатоцити набувають вигляду острівців, оточених сполучною тканиною. Такі острівці печінкової тканини позбавлені трабекул, у них немає центральної вени. Функціональна недостатність печінки, що виникає внаслідок некрозу, відіграє стимулюючу роль для регенеративних процесів. У результаті регенерації клітин острівців утворюються вузли-регенерати з переважно артеріальним кровообігом. Залежно від вираження патологічних змін спостерігаються мікро-, макро- і змішані мікро-макронодулярні форми цирозу печінки. Морфологічною ознакою активності деструктивних процесів у печінці є руйнування пограничної пластин-

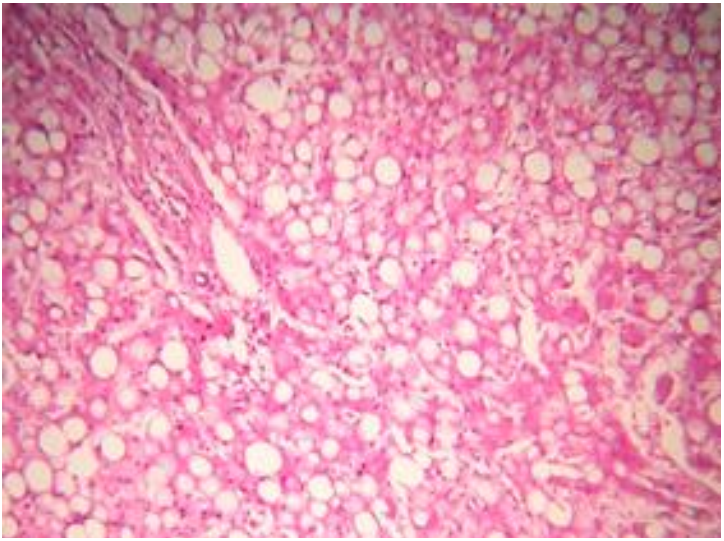
ки з утворенням ступінчастих некрозів, які супроводжуються лімфоцитарною інфільтрацією (мал. 5). Такі зміни характерні для цирозу печінки вірусної етіології. У задавнених випадках визначається мультинодулярний цироз з вираженим постнекротичним компонентом.



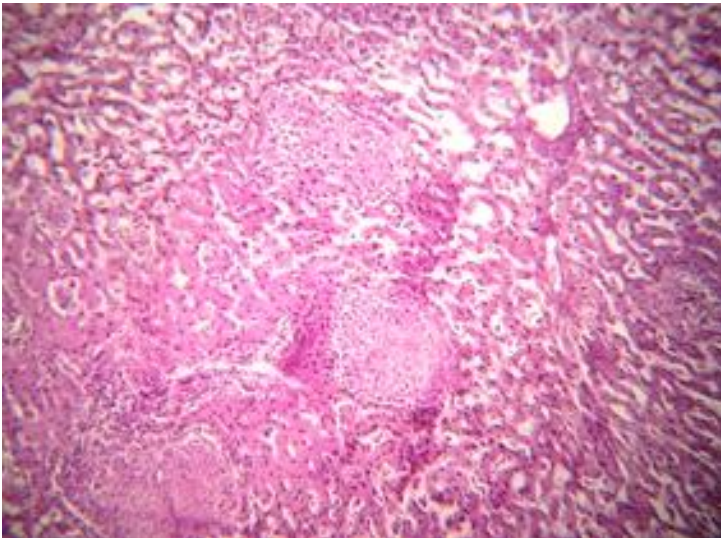
Мал. 5. **Хворий В., 55 р. Лімфоцитарна інфільтрація перипортальних трактів (забарвлення гематоксиліном і еозином, ×100).**

Трансформація цирозу печінки в рак відбувається на пізніх стадіях цирозу (тривалістю понад 5 років). Морфологічна картина цирозу-раку печінки характеризується лімфоїдно-клітинною інфільтрацією різного ступеня. В деяких портальних трактах інфільтрати мали вигляд лімфатичних фолікулів. У середині часточок простежувались численні лімфоїдно-клітинні інфільтрати. Більшість печінкових клітин була зменшена в розмірах, спостерігався склероз портальних трактів, центральних вен, перицентральний фіброз, поява фіброзних септ і тяжів (мал. 6).

Для алкогольного цирозу-раку характерні жирова дистрофія, фіброз навколо центральних вен і гепатоцитів (перицелюлярний фіброз), тільця Маллорі, відкладання гемосидерину. В цитоплазмі гепатоцитів виявляється алкогольний гіалін. У більшості випадків спостерігається мікронодулярна форма цирозу (мал. 7).

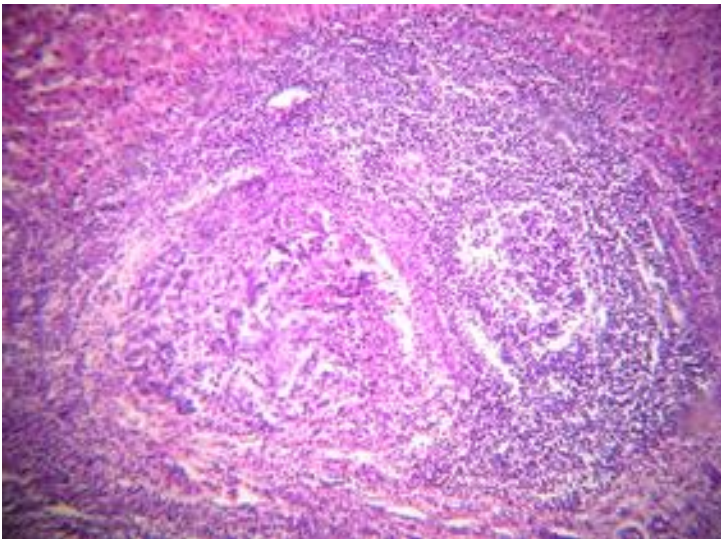


Мал. 6. **Хворий С., 62 р. Крупнокрапельний жировий гепатоз, фіброз перипортальних трактів (забарвлення гематоксиліном і еозином, ×100).**



Мал. 7. **Хвора Л., 60 р. Крупновузловий цироз печінки (забарвлення гематоксиліном і еозином, ×100).**

Відзначаючи морфологічні відмінності цирозу залежно від причинних факторів, деякі автори стверджують, що для цирозу печінки вірусної етіології більш характерним є утворення макровузлів. Алкогольний цироз супроводжується формуванням дрібних вузлів (мал. 8).

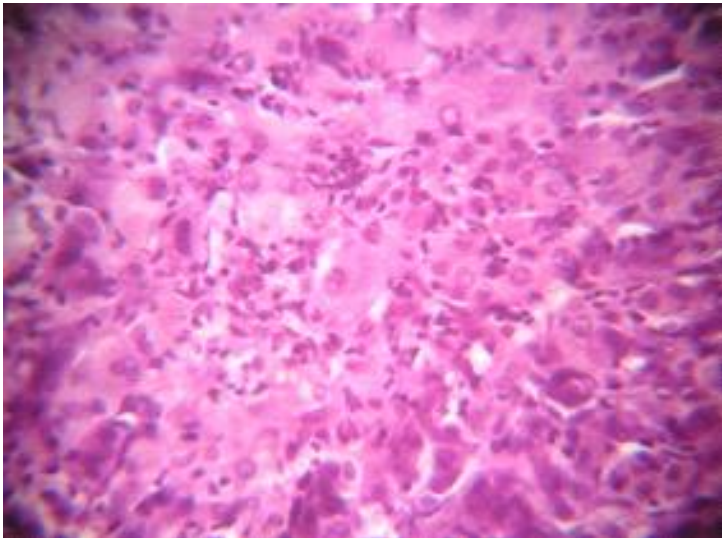


Мал. 8. **Хворий П., 58 р. Алкогольний цироз печінки (забарвлення гематоксиліном і еозином, ×100).**

Розвиток вторинного біліарного цирозу при ПРП і метастатичному ураженні зумовлено, як відомо, тривалою обструкцією внутрішньопечінкових жовчних шляхів. Гістологічно виявляється холестаз, спочатку центролобулярний, потім дифузний, жовчні інфаркти та «озера». Портальні тракти розширені, навколо жовчних ходів спостерігається лейкоцитарна інфільтрація (мал. 9).

Діагностичне значення має збільшення кількості жовчних ходів. По периферії портальних трактів можна розгледіти атипову протокову проліферацію з формуванням трубчастих структур. Характерним є концентричне розміщення фіброзної тканини навколо жовчних проток.

Таким чином, з 36 хворих на ПРП у 21 (58,3 %) причиною розвитку пухлини ймовірно були HBV і HCV та хронічний алкоголізм. У 15



Мал. 9. **Хворий М., 60 р. Гепатоцелюлярна карцинома (забарвлення гематоксиліном і еозином ×400).**

(71,4 %) з них рак виник на фоні цирозу печінки. Трансформація цирозу печінки в рак відбувається на пізніх стадіях цирозу, тривалість якого перевищує 5 років. Морфологічна картина цирозу-раку печінки неоднакова і залежить від етіологічних чинників. Особливістю алкогольного цирозу-раку печінки є жирова дистрофія, перицелюлярний фіброз, наявність тілець Маллорі, мікронодулярна форма вузлів-регенератів. Для цирозу-раку печінки вірусної етіології характерними є утворення макровузлів, лімфоїдно-клітинна інфільтрація різного ступеня аж до утворення лімфатичних фолікулів. Морфологічною ознакою активності деструкції печінкових клітин є руйнування пограничної пластинки з утворенням ступінчатих некрозів.

РОЛЬ ОПІСТОРХОЗУ І ДЕЯКИХ КАНЦЕРОГЕНІВ У РОЗВИТКУ ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ

Збудник опісторхозу людини – *Opistorchis felineus* – був відкритий понад 100 років тому. Проте проблема опісторхозу і сьогодні не вирішена – він залишається досить поширеним захворюванням з хронічним, рецидивним перебігом.

У світі нараховується близько 21 млн осіб, інфікованих печінковими трематодами (*Clonorchis sinensis, Opistorchis viverrini* і *Opistorchis felineus*), які паразитують у людини в жовчних шляхах і протоках підшлункової залози, спричиняючи схожі за клінікою і патогенезом захворювання. Печінкові трематоди належать до паразитарних захворювань з природними осередками в заплавах річок. На території Росії, Казахстану, України і Білорусі поширена котяча, або сибірська, двоустка – *O. felineus*.

Основні ареали цього гельмінта розташовані в Південно-Східній Азії, однак найбільший і найстійкіший осередок опісторхозу у світі – Об-Іртишський, що охоплює 10 країв і областей Росії (міста Тобольськ, Ханти-Мансійськ, Салехард і прилеглі прибережні райони) та Казахстану. Так, щорічно на території Російської Федерації реєструється до 40 тис. хворих на опісторхоз [Описторхоз и рак печени, 2008].

У 2008 р. епідемічна ситуація там залишалася складною, незважаючи на деяке зниження показників захворюваності. Аналіз захворюваності опісторхозом за період з 1994 по 2008 рр. показав, що найвищі показники реєструвалися в 1997 р. (31,1 на 100 тис. населення) і в 2000 р. (29,8), а найнижчі – у 1994 р. (22,6 на 100 тис. населення). Середній багаторічний показник по Російській Федерації склав 26,9 на 100 тис. населення.

В останні роки відзначається зростання захворюваності опісторхозом серед дітей до 14 років. У 2008 р. зазначений показник порівняно з 1991 р. виріс на 34,0 % і склав 28,3 на 100 тис. дітей цього віку. Найвищі показники захворюваності опісторхозом серед дітей за аналізований період реєструвалися в 2002 р. (29,9), а найнижчі – в 1994 р. (16,6 на 100 тис. населення). [Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2008 году»].

У басейні Середнього Приоб'я ураженість місцевого населення досягає 51-82 % (в окремих районах – 90 % і більше). Вже у 1-й рік проживання в ендемічному осередку заражаються 11,5-17,9 % новоселів, через 1,5 роки – 42 %, поступово рівень інвазії росте, і через 10 років показники інвазованості місцевого і приїжджого населення порівнюються. Інший інтенсивний осередок опісторхозу (частота ураження 70-80 %; в окремих пунктах – до 95 %) є в Красноярському краю на річці Чулим. Великими осередками опісторхозної інвазії є також басейн Дніпра і його приток, Волго-Камський, басейн річки Німан. На цих територіях реєструється підвищена захворюваність раком печінки переважно холангіоцелюлярної будови.

Об-Іртишським басейном є регіон видобутку нафти і газу, що бурхливо розвивається. Впродовж останніх десятиліть у ньому швидко росте чисельність населення за рахунок іммігрантів переважно молодого віку. Люди, які приїхали на Північ Тюменської області, часто заражаються опісторхісами. Виїхавши за межі області, вони поповнюють число інвазованих гельмінтами в інших регіонах Росії, України, решта країн СНД. Цьому ж сприяє попадання у вільний ринковий продаж зараженої личинками *O. felineus* риби з Об-Іртишського басейну. Тому роль цього гельмінтозу у виникненні раку печінки виходить за межі регіональних проблем і набуває важливого міждержавного наукового і практичного значення.

Другий за величиною (після Об-Іртишського) ендемічний осередок опісторхозу розташований у басейні Дніпра та його приток: Псьолу, Сули, Сейму, Ворскли та ін. Найбільше ураження опісторхозом населення Сумської, Потлавської та Чернігівської областей, де в окремих населених пунктах інвазованість досягає 2,2-28,2 % [Синяк К.М. та співавт., 1998]. Рідше опісторхоз діагностується в Австрії, Угорщині, Німеччині, Нідерландах, Італії, Польщі, Румунії, Швеції.

Зараження кінцевих господарів – людини і ссавців – відбувається при споживанні сирої, малосольної, в'яленої або недостатньо термічно обробленої риби, що містить інвазивні личинки. У шлунку сполучнотканинна капсула метацеркаріїв паразита перетравлюється, а тонка гіалінова оболонка розривається самою личинкою у дванадцятипалій кишці, звідки (ймовірно, внаслідок позитивного хемотаксису до жовчі) личинки проникають у жовчний міхур, жовчні протоки і прото-

ки підшлункової залози. Опісторхіси виявляються у внутрішньопечінкових жовчних ходах у 100 % інвазованих людей, в жовчному міхурі – у 60 %, в підшлунковій залозі – у 36 %. Метацеркарії, які проникли в гепатобіліарну систему і підшлункову залозу, через 3-4 тиж. досягають статевої зрілості і починають відкладати яйця. Повний цикл розвитку збудника опісторхозу (від яйця до статевозрілого паразита) триває 4-4,5 міс., після чого починається продукування яєць.

В організмі кінцевого хазяїна наростання інвазії відбувається тільки при повторних зараженнях. Тривалість життя опісторхісів досягає 20-25 років.

Розрізняють гострий опісторхоз (від декількох днів до 4-8 тиж. і більше), пов'язаний з міграцією личинок паразита і розвитком токсико-алергічного синдрому на метаболіти, що виділяються личинками, і хронічний (триває 15-25 років і навіть довічно).

Механічна, пошкоджувальна дія опісторхісів виявляється як у гострій, так і особливо в хронічній фазі захворювання і перебуває в прямій залежності від кількості паразитів. Молоді гельмінти травмують стінки жовчних і панкреатичних проток шипиками, розташованими на кутикулі. Зрілі особини в процесі міграції захоплюють і відривають клітини епітелію своїми присосками, залишаючи велику кількість ерозій, що кровоточать, і стимулюючи бурхливу регенераторно-гіперпластичну реакцію епітелію. Тривале паразитування двоустки супроводжується ще й стазом жовчі через скупчення в протоках гельмінтів, слизу і злущеного епітелію, проліферацією епітелію жовчних проток, виникненням трубчастих залоз і тяжів з епітеліальних клітин і періхолангіофіброзом. На ґрунті цих змін відбувається метаплазія протокового епітелію в багаторядний зі структурним й клітинним атипізмом і розвивається злоякісна пухлина [Бойко Э.К., 1957; Зубов Н.А., 1966].

До тяжких ускладнень опісторхозу, крім первинного раку печінки, належать також: гнійно-деструктивний холангіт і холецистит, жовчний перитоніт, абсцеси печінки, цироз печінки; можливі ускладнення і з боку підшлункової залози: гострий деструктивний панкреатит, дуже рідко – рак підшлункової залози [Николаева Н. и др., 2005].

Поєднання раку печінки з інвазією *O. felineus* при автопсії спостерігали багато авторів. На підставі патологоанатомічних даних зроблено висновок про важливу роль опісторхозу в канцерогенезі

[Крафт И.А., 1958; Шмырева Т.А, 1964; Зубов Н.А., 1966; Бычков В.Г., 1988]. За секційними даними на частку первинного раку печінки в м. Ханти-Мансійську припадало майже 1/3, в м. Тобольську – 1/4 частина, в м. Салехарді – 16,7 % від загального числа злоякісних пухлин. У цілому в цих районах захворюваність раком печінки в 10 і більше разів вища, ніж на решті території Росії [Шайн А.А., 2000].

Частота раку печінки в осередках опісторхозу складає 6,7 %, тоді як у разі відсутності опісторхозу, за даними А.А. Пономарьова із співавт. (2002), цей показник дорівнює 0,7 %.

М.И. Давыдов і Е.М. Аксель (2004) проаналізували медичні карти 18 725 стаціонарних хворих зі злоякісними пухлинами, в т.ч. 1 225 (6,5 %) з раком печінки, які лікувалися за 10-річний період (1962-1971 рр.) в Тюменській області. В ті роки первинний рак печінки за частотою займав 4-е місце після раку шлунка, матки і легень. Показник захворюваності осіб обох статей становив 9,46, чоловіків – 8,4, жінок – 10,3 на 100 тис. населення. Показник на 100 тис. населеня для чоловіків дорівнював 13,1, жінок – 9,3. Частота пухлини зростала з віком. Найвища захворюваність у чоловіків спостерігалася у віці 60-69 років, а у жінок – в 70 років і старших. В осіб 40-49 років рак печінки виявлявся рідко, до 40 років – в одиничних випадках.

Таблиця 10

Захворюваність раком печінки в різних географічних зонах Тюменської області (1962-1971)

Географічна зона	Абс. число хворих	Звичайні показники захворюваності (на 100 тис. населення)	Стандартизовані показники
Південна зона	418	4,9	6,17
Ямало-Ненецький автономний округ	61	8,2	15,44
Зона Тобольську	275	18,7	22,48
Автономний округ Ханти-Мансійська	471	20,7	42,08

Наведені в таблиці 10 дані показують, що в окрузі Ханти-Мансійська стандартизований показник в 7 разів перевищував показник

південної зони. У зоні Тобольську частота раку печінки в 3,5 разу, а в Ямало-Ненецькому окрузі – в 2,5 разу вища, ніж на півдні області [Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2004].

Відповідно до цього в структурі захворюваності злоякісними новоутвореннями первинний рак печінки в південній зоні займав 5-е місце за частотою після раку шлунка, матки, легень і шкіри, тоді як в окрузі Ханти-Мансійська і зоні Тобольську він перебував на 2-му місці після раку шлунка. На його частку припадало в окрузі Ханти-Мансійська 18,7 %, а в зоні Тобольську – 12,8 % від всіх злоякісних новоутворень.

Округ Ханти-Мансійська і зона Тобольську за географічним положенням і кліматичними особливостями займають проміжне місце між південною зоною і Ямало-Ненецьким автономним округом, тому обґрунтований висновок, що кліматичні особливості не впливають на рівень захворюваності раком печінки.

Зіставлення ураження населення опісторхозом із захворюваністю первинним раком печінки показало високу пряму кореляцію між цими захворюваннями в зонах області (r=0,997; mr=0,003), районах Ханти-Мансійського округу (r=0,87; mr=0,03) , Тобольської зони (r=0,92; mr=0,08) і Ямало-Ненецького округу (r=0,72; mr=0,l) [Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2004].

У мешканців південної зони кореляції між частотою раку печінки і ураженням населення гельмінтами *O. felineus* не виявлено. Це свідчить про те, що в південній зоні первинний рак печінки не пов'язаний з опісторхозною інвазією.

Виходячи з припущення про відсутність зв'язку первинного раку печінки з опісторхозною інвазією в південній зоні, можна встановити орієнтовну частоту переходу опісторхозу в рак. Якщо припустити, що рівень захворюваності раком печінки, не пов'язаний з опісторхозною інвазією, однаковий у всіх зонах області, то він наближатиметься до захворюваності населення південної зони.

Тоді захворюваність раком печінки, обумовлена опісторхозом, в окрузі Ханти-Мансійська становитиме 42,08 - 6,17=35,91 на 100 000 населення, в зоні Тобольська – 16,31, в Ямало-Ненецькому окрузі – 9,27. Зіставлення цих показників з числом хворих на опісторхоз у населення різних зон показує, що первинний рак печінки в північних районах області щорічно виникає в середньому в 1 з 690 хворих на опісторхоз.

Наведений розрахунок приблизний, оскільки захворюваність раком печінки зіставлена із звітними даними санітарно-епідеміологічних станцій. Якщо врахувати, що спеціальні наукові дослідження виявляють опісторхоз у північних районах області в півтора-два рази частіше [Шмирева Т.А., 1964], то слід вважати, що рак печінки на ґрунті опісторхозу розвивається в 1 з 1000-1 400 інвазованих двоусткою осіб.

В.Г. Бичков (1986) довів, що ймовірність раку печінки при хронічному опісторхозі зростає при повторних інвазіях гельмінтами. Однак, як показують спостереження інших авторів [Globocan, 2001], рак печінки може виникнути навіть після лікування від опісторхозу. Це означає, що з метою профілактики пухлини хворий на опісторхоз має бути вилікуваний в найкоротші терміни після зараження гельмінтами, до розвитку незворотних змін в жовчних протоках.

Повідомлень про поєднання HBV- або HCV-інфекції з опісторхозом у доступній нам літературі не було. Дослідження в цьому напрямку були б доречні.

Вивчення мікроскопічної будови пухлини у 252 мешканців Тюменської області показало, що в більшості з них (64,7 %) рак виник з епітелію проток. При опісторхозній інвазії холангіоцелюлярний рак спостерігався в 4 рази частіше, ніж гепатоцелюлярний. За відсутності опісторхозу в більшості хворих пухлина розвивалася з печінкових клітин [Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2004].

У розвитку ПРП суттєве значення належить ще й деяким іншим канцерогенам – речовинам, які достовірно спричиняють утворення пухлини або принаймні викликають збільшення частоти захворюваності раком.

Більшість канцерогенних хімічних речовин викликають зміни в ДНК, що включає пошкодження пуринових і піримідинових основ, делецію хромосом, розриви ланцюгів і утворення перехресних зв'язків. Невелика кількість канцерогенних хімічних речовин діє епігенетично, тобто вони викликають зміни в білках, які регулюють ріст, без порушень в геномі. Останні можуть діяти синергічно з вірусами (дерепресія онкогенів) або можуть служити промоторами для інших канцерогенних речовин [Thomas M.B., 2005].

Поліциклічні вуглеводи. Першою описаною канцерогенною речовиною була сажа. Виявлені в ній активні канцерогени і вугільні

смоли належать до групи поліциклічних вуглеводів, найбільш активні – бензпірен і дибензантрацен.

Куріння сигарет призводить до підвищення ризику виникнення раку легень, сечового міхура, гортані, стравоходу й печінки. Цигарковий дим містить численні канцерогенні речовини, найбільш важливими з яких ймовірно є поліциклічні вуглеводи (смоли). Після вдихання вони за допомогою мікросомального ферменту арилгідроксилази в печінці перетворюються в епоксиди, які зв'язуються з гуаніном у ДНК. В кінцевому результаті це веде до неопластичного перетворення [Lai E.C., Lau W.Y., 2005; Leong T.Y.-M., Leong A.S.-Y., 2005].

Цикламати і сахарин. Ці речовини є штучними підсолоджувачами, які широко використовуються хворими з цукровим діабетом. Уведення їх великих кількостей призводить до виникнення раку сечового міхура і печінки в експериментальних тварин [Di Bisceglie A.M, 2002].

Азобарвники. Ці барвники раніше використовувалися як продовольчі забарвлюючі речовини, поки не було доведено, що вони спричиняють розвиток пухлин печінки у щурів [Kew M.C., 2005].

Мікотоксини – токсини, продуковані організмами царства Гриби, яке включає власне гриби, цвілеві і дріжджові грибки. У вигляді спор виявляються практично повсюдно. У належних умовах гриби розмножуються, утворюючи мікотоксини, які надзвичайно різні за ступенем патогенності. Деякі гриби продукують небезпечні токсини тільки при певних рівнях вологості, температури і вмісті кисню в повітрі.

Мікотоксини з'являються в харчових продуктах людини в результаті грибкового зараження сільськогосподарських культур. Якщо такі рослини не були спожиті людиною, вони залишаються небезпечними, оскільки можуть бути використані як корм для сільськогосподарських тварин. Мікотоксини володіють значною стійкістю до руйнування або зміни структури в процесі травлення, тому вони зберігають свою небезпеку в м'ясних і молочних продуктах. Температурний вплив на продукти при їх заморожуванні або приготуванні їжі також не руйнує мікотоксини. Іншим джерелом мікотоксинів є вологі будівлі.

Ступінь негативної дії мікотоксинів на здоров'я людини залежить від їх концентрації, тривалості дії і чутливості суб'єкта [Zhang B.H. et al., 2004; Pons F. et al., 2005].

Мікотоксини харчових продуктів широко вивчалися у всьому світі. У Європі дозволений рівень вмісту мікотоксинів в їжі і кормах тварин регламентується директивами Євросоюзу і нормативними документами Єврокомісії.

Розрізняють такі найважливіші групи харчових мікотоксинів: афлатоксини, охратоксин А, патулін, токсини фузаріуму.

Афлатоксини. Продукуються грибами виду *Aspergillus* – пов'язані в основному з харчовими продуктами, виробленими в тропіках і субтропіках: арахіс, інші їстівні горіхи, інжир, спеції і маїс.

У природних умовах трапляються 4 афлатоксини: афлатоксини B_1 і B_2 (синя флуоресценція в довгохвильовому діапазоні ультрафіолетового світла), а також афлатоксини G_1 і G_2 (синьо-зелена флуоресценція). Серед них високими токсичними властивостями і найбільшою поширеністю характеризується афлатоксин B_1.

З молоком корів, які споживали корми, забруднені афлатоксинами B_1 і B_2, може виділятися до 3 % спожитих афлатоксинів у вигляді відповідних гідрооксильованих метаболітів – афлатоксинів M_1 і M_2.

Біологічна активність афлатоксинів проявляється у вигляді як гострого токсичного ефекту, так і віддалених наслідків – канцерогенного, мутагенного і тератогенного. Нині зібрані переконливі епідеміологічні дані, які вказують на пряму кореляцію між частотою первинного раку печінки і рівнем вмісту афлатоксинів у харчових продуктах у ряді країн Південно-Східної Азії [Ross R.K. et al., 2002].

Спожитий афлатоксин окислюється в печінці, що призводить до появи кінцевої канцерогенної речовини, яка зв'язує гуанін в ДНК клітин печінки. З другого боку афлактоксин спричиняє специфічну мутацію в кодоні 249 гена-супресора пухлинного росту TP53. У свою чергу, втрата, інактивація і мутації гена TP53 – найчастіші зміни геному з тих, які виявляють у клітинах злоякісних клітин людини. У великих кількостях токсин призводить до гострого некрозу клітин печінки, що супроводжується регенераторною гіперплазією і, можливо, розвитком раку [Rayter S.I. et al., 1999].

В Україні встановлені максимально допустимі концентрації на вміст афлатоксину B_1 в харчових продуктах на рівні 5 мкг/кг. Для виробничої сировини, призначеної для виготовлення продуктів дитячого харчування, і готових продуктів дитячого та дієтичного харчу-

вання встановлена максимально допустима концентрація афлатоксину B_1 на рівні 1 мкг/кг. Для молока і молочних продуктів встановлена ГДК афлатоксину M_1 на рівні 0,5 мкг/кг.

Охратоксин А продукується цвіллю *Penicillium verrucosum*, яка поширена в помірному кліматі, і видом *Aspergillus*, що розвивається в теплих вологих умовах. *Aspergillus ochraceus* повсюдно забруднює злаки, вироби з них, фрукти, напої і спеції, *Aspergillus carbonarius* – в основному виноград, сухе вино, особливо в Середземноморському басейні. Ця група мікотоксинів уражає нирки людини і також є потенційно канцерогенною.

Патулін пов'язаний з різними видами грибів, що виявляються на запліснявілих фруктах, овочах, злаках та інших продуктах харчування. Він руйнується в процесі ферментації і тому не виявляється в алкогольних напоях. Не виключена і його канцерогенна дія.

Токсини фузаріуму продукуються декількома видами грибів роду *Fusarium*, який заражає зерно злаків (пшениця, маїс). Вони включають ***фумонізини***, що впливають на нервову систему коней і спричиняють рак у гризунів і ***трихотецени***, зокрема деоксиніваленол і зеараленон. Два останніх високо стабільні і не руйнуються при приготуванні їжі. Трихотецени дуже токсичні для людини, викликаючи нудоту, діарею, і потенційно смертельні.

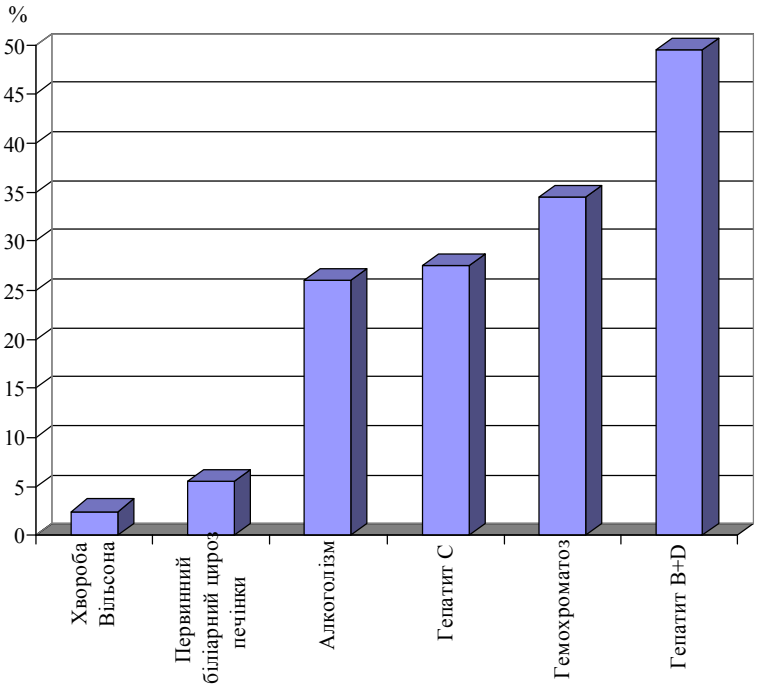
Нітрозаміни. Їх здатність реагувати з нуклеїновими кислотами і макромолекулами цитоплазми забезпечує канцерогенну дію. Нітрозаміни утворюються шляхом перетворення нітриту в шлунку. Нітрит знаходиться практично у всіх продуктах, оскільки він часто використовуються як консервант, головним чином у м'ясних продуктах – шинці, ковбасі тощо [Zhang B.H. et al., 2004; Pons F. et al., 2005].

Протипухлинні ліки. Деякі ліки, використовувані для лікування від пухлин (алкілуючі агенти типу циклофосфаміду, хлорамбуцилу, бісульфану і тіотефу), впливають на синтез нуклеїнових кислот як в ракових, так і в нормальних клітинах і можуть спричиняти онкогенні мутації. Найчастіше неопластичне ускладнення хіміотерапії раку – лейкемія, однак описані й випадки раку печінки, обумовленого використанням деяких згаданих протипухлинних препаратів [Rayter S.I. et al., 1999; Рак печени, 2005].

Естроген. У хворих з гормонально-активними пухлинами яєчника часто розвивається рак ендометрію. Естроген викликає гіперплазію ендометрію, яка спочатку супроводжується цитологічною дисплазією, що потім переходить у неоплазію.

Стероїдні гормони. Використання оральних контрацептивів і анаболічних стероїдів іноді пов'язують з виникненням доброякісних печінковоклітинних аденом. Також було описано декілька випадків виникнення печінковоклітинного раку [Рак печени, 2005].

Підсумовуючи значення різноманітних предикторів розвитку первинної ГЦК, К.-П. Майер (2004) виділяє низку хвороб, серед яких найбільший ризик у порядку зростання становлять алкоголізм, гепатит С, гемохроматоз і гепатит В+D (мал. 10).



Мал. 10. **Ризик розвитку первинної ГЦК на фоні різних хронічних захворювань печінки.**

Інформації про поєднану дію цих канцерогенів із вірусами гепатитів нами в літературі не виявлено.

КЛІНІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОГО І ХОЛАНГІОЦЕЛЮЛЯРНОГО РАКУ ПЕЧІНКИ

Гепатоцелюлярна карцинома тривалий час перебігає асимптомно, тому найчастіше хворі за медичною допомогою звертаються в задавненому, інкурабельному стані. Для печінковоклітинного раку характерні внутрішньопечінкові метастази й пізніша поява позапечінкових метастазів. При холангіоцелюлярному раку внутрішньопечінкові метастази спостерігаються рідко, однак рано виникають позапечінкові метастази. При цьому захворюванні дуже рано виникає жовтяниця, і в більшості випадків хворі звертаються до лікаря ще в операбельному стані. Може спостерігатися подвійна локалізація пухлини, тобто рак печінки може поєднуватися з раком інших внутрішніх органів, одночасно виявляється друга первинна злоякісна пухлина [Chalasani N. et al., 2000].

Нерідко перебіг ПРП на певному етапі буває безсимптомним, і пухлина може бути діагностована при випадковому обстеженні. Частіше ж бувають яскраві клінічні прояви: прогресуюча слабкість, значне схуднення, анорексія, нудота, гарячка. На початку захворювання з'являються відчуття тягаря й тиску в епігастральній ділянці, часто постійний біль у правому підребер'ї. При прогресуванні хвороби біль підсилюється внаслідок розтягнення капсули, проростання пухлиною серозного покриву, навколишніх тканин і органів. Печінка швидко збільшується. Гепатомегалія й пухлина, що пальпується, належать до постійних ознак раку печінки. Збільшення печінки прогресує, її нижній край може знаходитися на рівні пупка. Він значно ущільнений, нерівний. На поверхні печінки часто пальпується невід'ємна від неї й рухома разом із нею при диханні пухлина. Жовтяниця, асцит і розширення поверхневих вен живота є віддаленими симптомами первинного раку печінки. Причиною жовтяниці є проростання пухлиною воріт печінки чи стиснення загальної жовчної протоки метастазами. Асцит розвивається внаслідок стиснення гілок ворітної вени пухлиною або її метастазами, тромбозу ворітної вени або дисемінації раку по черевній порожнині. Привертають увагу збільшення числа телеангіектазій, яскравіша пальмарна еритема [Скрипник І.М. та ін., 2007].

Досить постійними клінічними симптомами ГЦК є субфебрилітет, а іноді й висока гарячка (при пухлині, що розпадається), швидке схуднення. Типовий блідо-сірий (землистий) колір шкірних покривів. Пізня й факультативна ознака – збільшення селезінки.

Цироз-рак печінки зумовлює раптову зміну клінічної картини цирозу з доброякісного перебігу в злоякісний. Виникає різкий біль у ділянці печінки, що значно збільшується за розмірами. З'являються жовтяниця, часті носові кровотечі, асцит, які резистентні до лікування.

Поява і наростання асциту до ступеня діуретико-резистентного, тим більше геморагічний його характер, однозначно свідчать про ГЦК. Нерідко виникнення і розвиток ГЦК супроводжується прогресуючим погіршенням стабільного до цього цирозу печінки, виникненням синдрому Бадда-Кіарі або тромбозу портальної вени. Важливо пам'ятати, що іноді в рамках ГЦК можливий розвиток паранеопластичного синдрому: гіпертрофічної остеоартропатії, карциноїдного синдрому, фемінізації, поліцитемії, рідше – гіперкальціємії, гіпоглікемії, коагулопатії, гіпертиреоїдизму, псевдопорфірії.

Відтак розвиток ПРП слід підозрювати у пацієнтів з ЦП при різкому зниженні її функції, виникненні гострих ускладнень (асцит, енцефалопатія, кровотеча з варикозно розширених вен, жовтяниця) або при появі болів у верхній частині живота і гарячці. ГЦК, що обумовлена HCV, має повільніший перебіг, ніж ГЦК іншої етіології [Радченко В.Г. и др., 2005].

А.І. Хазанов (1988) виділяє шість варіантів клінічного перебігу раку печінки: типовий гепатомегалічний, цирозоподібний, абсцесоподібний (гепатонекротичний), кістозний, іктерообтураційний і замаскований.

1. Гепатомегалічний варіант (50 %). Спостерігається швидке збільшення печінки, значне її ущільнення, поява горбистості на ділянках, що доступні для пальпації. Хворих турбує біль у правому підребер'ї з іррадіацією в поперек, субфебрильна температура, метеоризм, зниження апетиту, незначна жовтяниця шкіри і слизових оболонок. Від появи яскравої клінічної картини до смерті хворого минає у середньому 4,5 міс.

2. Цирозоподібний варіант (25 %). Відрізняється від гепатомегалічного повільнішим прогресуванням без значного збільшення

печінки. Біль у правому підребер'ї менший, ніж при гепатомегалічному варіанті. У багатьох хворих відзначається резистентний до терапії асцит. До цирозоподібного варіанту належать випадки, коли рак печінки не перевищує розмірів вузла 3Ч3Ч3 см. Незважаючи на малі розміри, пухлина тисне на великі гілки ворітної вени, спричиняючи значне порушення портального кровообігу. Середня тривалість життя з моменту чітких ознак захворювання – 10-11 міс.

3. Кістозний варіант (3-5 %). За клінічними проявами мало чим відрізняється від гепатомегалічного варіанту, але перебігає значно повільніше. Характерна поява округлих дефектів накопичення при скануванні, комп'ютерній та ультразвуковій томографії. Середня тривалість життя з моменту чітких ознак захворювання – 10 міс.

4. Гепатонекротичний (абсцесоподібний) варіант (6-10 %). Хворих турбує висока температура тіла, інколи тяжкий біль у правому підребер'ї, лейкоцитоз у периферичній крові. Гепатомегалія значна. На розтині знаходять зони некрозу як у вузлах пухлин, так і поза межами їх у тканині печінки. Середня тривалість життя від появи клінічних ознак захворювання – 4 міс.

5. Іктерообтураційний варіант (6-10 %). До особливостей цього варіанту належать ранній розвиток обтураційної жовтяниці, спричиненої пухлиною, що повільно росте в межах воріт печінки, стискуючи загальну жовчну протоку. Через 2-3 міс. розвивається картина, характерна для гепатомегалічної форми захворювання. Середня тривалість життя – 5 міс.

6. Замаскований варіант (6-10 %). Перші клінічні прояви пов'язані з ознаками, які спричинені віддаленими метастазами пухлини печінки. Гепатомегалія, асцит, жовтяниця з'являються лише в термінальному періоді і не в усіх хворих. Середня тривалість життя – 3,5 міс. При ретельному спостереженні за хворим на цироз печінки діагноз раку печінки можна встановити на ранньому етапі, що приводить до зменшення частоти замаскованих форм.

Холангіоцелюлярний рак істотно поступається за частотою гепатоцелюлярній формі, однаково часто трапляється у чоловіків і жінок. Факторами ризику є первинний склерозивний холангіт, паразитарна інвазія з ураженням печінки (опісторхоз, клонорхоз, шистосомоз), введення торотрасту.

Рядом авторів відзначено, що жовчні камені, особливо внутрішньопечінковий літіаз, спричиняють метаплазію епітелію жовчних проток, яка згодом трансформується в карциному [Thomas M.B., 2005; Lai E.C., Lau W.Y., 2005; Leong T.Y.-M., Leong A.S.-Y., 2005; Kew. M.C., 2005].

Таким чином, при діагностиці ПРП необхідно враховувати фактори ризику (цироз печінки різного генезу, аліментарний чинник, глистяні інвазії, порушення ембріогенезу, інфекційні хвороби та ін.).

Слід зазначити, подальше вивчення крайової патології раку печінки, профілактичної ролі імунізації населення проти гепатиту В епідемічних районів, а також впливу хронічних гепатитів, цирозів печінки й особливостей харчування людей у різних регіонах має важливе значення в організації заходів, спрямованих на профілактику первинного раку печінки.

У процесі пошуку первинного пухлинного вогнища, на думку більшості онкологів, цитологічні та гістологічні методи повинні не взаємовиключати, а доповнювати один одного.

Серед доброякісних новоутворень печінки найчастіше трапляються пухлини з епітеліальної тканини – аденоми. З доброякісних пухлин неепітеліальної природи (гемангіоми, лімфангіоми, фіброми, ліпоми, міксоми) найчастіше бувають гемангіоми, що виходять з венозних судин органа. Пухлини змішаної будови (гамартоми) у більшості випадків ембріональної природи і можуть спостерігатися як у дітей, так і в дорослих. Слід відзначити, що в останні роки зростає число хворих з доброякісними пухлинами печінки, такими як гемангіоми та аденоми. Серед 227 хворих з доброякісними пухлинами у 84,6 % виявлені гемангіоми, а у 5,3 % – аденоми печінки [Вишневский В.А. и др., 2003]. За секційними даними Б.И. Альперовича зі співавт. (1998), в середньому частота гемангіом печінки становить 2 %. Аденоми печінки є другими за частотою після гемангіом.

Для з'ясування ролі вірусів гепатитів В і С та алкоголізму в розвитку та клінічному перебігу ПРП ми детально проаналізували історії хвороби 43 хворих на злоякісні пухлини печінки. У 35 з них виявлено ПРП, у 8 – метастатичне ураження печінки. Чоловіків було 28, жінок – 15. Перевага чоловіків (2:1) виявилась значно меншою ніж в інших дослідженнях [Попова И.В., Джаналиев Б.Р., 1990; Мелато М. и др.,

1999; Черных С.Н. и др., 1999]. Вік хворих коливався у межах 45-76 років і становив у середньому 63 роки. Серед хворих на метастатичне ураження печінки у 3 джерелом метастазів був рак молочної залози, ще у 3 – рак шлунка і по одному випадку припало на рак прямої кишки й рак підшлункової залози. Контрольну групу склали 30 здорових осіб віком від 18 до 55 років.

При встановленні діагнозу ПРП враховували етіологічні фактори, клінічні прояви, особливості перебігу хвороби. Етіологічні фактори вивчали на основі анамнестичних даних, пов'язаних з перенесеним або наявним гепатитом, алкоголізмом, професійними шкідливостями тощо.

Лабораторне дослідження включало визначення в сироватці крові вмісту білірубіну, білкових фракцій, активності аланінової та аспарагінової АлАТ і АсАТ, лужної фосфатази. Концентрацію α-ФП, що є маркером раку печінки, у крові визначали за допомогою імуноферментного методу, а наявність HBV і HCV – з використанням ПЛР. Здійснювали також УЗД, рентгенологічне обстеження, лапароскопію. З метою морфологічної верифікації діагнозу були використані методи черезшкірної пункційної та прицільної лапароскопічної біопсії печінки. У 10 випадках проведена ексцизійна біопсія печінки під час лапаротомії.

Серед макроскопічних форм ПРП найчастіше виявлялась множинна вузлувата – 30 хворих (65,7 %), а у разі гістологічних форм – гепатоцелюлярна – 29 (82,8 %). У 3 хворих встановлено залозистий, у 2 – холангіоцелюлярний і в 1 хворого змішаний гепатохолангіоцелюлярний рак.

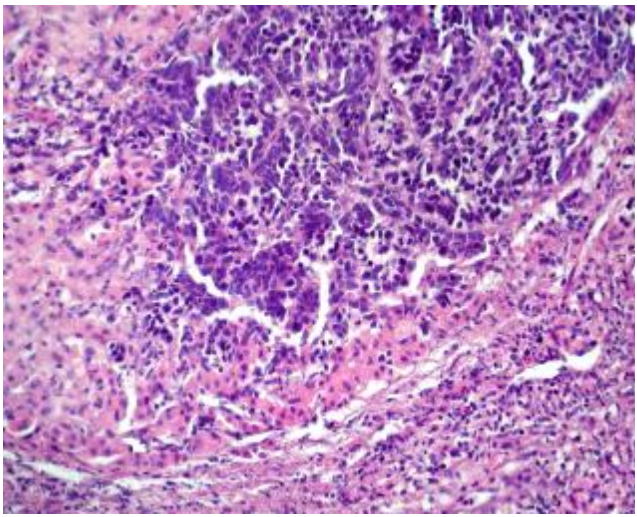
Найчастішими ознаками хвороби були загальна слабкість, значна втрата маси тіла, постійний біль у правому підребер'ї, гарячка, жовтяниця, асцит. Загальна тривалість клінічних проявів цирозу печінки і розвитку на його фоні раку, від перших ознак хвороби до моменту госпіталізації, коливалась у межах від 6 міс. до 10 років (в середньому 3-4 роки). Значне погіршення загального стану наставало за 8-10 міс. до ушпиталення і було, очевидно, зумовлене розвитком злоякісного процесу. У цей період посилювався біль у правому підребер'ї, з'являлись різке нездужання і схуднення. Появу жовтяниці та асциту хворі відзначали за 3-4 міс. до госпіталізації.

На розвиток ПРП у хворих, інфікованих HBV і HCV, впливають різні причинні фактори, які, очевидно, не мають самостійного значен-

ня, але відіграють роль коканцерогенів [Parerlini P. et al., 1995]. До останніх належать, у першу чергу цироз печінки та алкоголізм.

За анамнестичними даними, із 35 хворих на ПРП вірусний гепатит із жовтяницею перенесли 9 (25,7 %), зловживали алкоголем тривалий час (понад 5 років) – 7 (20 %), поєднання цих чинників відзначено у 2 (5,7 %) хворих. Таким чином, у половини пацієнтів виявлені істотні етіологічні чинники, що вірогідно вплинули на розвиток злоякісного процесу в печінці, причому в 11 (31,4 %) осіб це був вірусний гепатит.

Гістологічні дослідження показали, що трансформація цирозу в рак печінки відбулась у 12 (34,3 %) пацієнтів. Переважно це був мікронодулярний цироз з порушенням часточковості та трабекулярності структури печінки (мал. 12). Великі ділянки печінкової тканини з клітинним поліморфізмом розділяли широкі пасма сполучної тканини з добре вираженою васкуляризацією. Помітним був ядерний поліморфізм: витягнуті, округлі, в деяких гепатоцитах великі ядра, які займають майже дві третини площі клітини з вираженою мітотичною активністю.

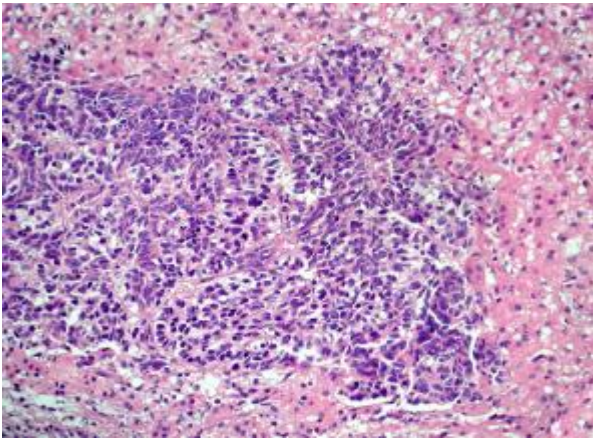


Мал. 11. **Морфологічна картина печінки хворого С., 64 р. на ХГС з мікронодулярним цирозом печінки. Порушення часточковості та трабекулярності структури органа (забарвлення гематоксилін-еозином, ×400).**

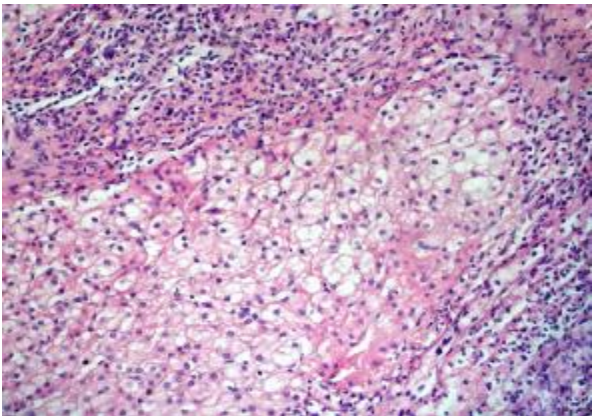
Наводимо клінічне спостереження.

Хвора М. 1950 р.н. (карта стаціонарного хворого № 838), 25.09.2007 р., ушпиталена в хірургічне відділення медсанчастини № 7 м. Запоріжжя. За даними анамнезу, протягом останніх 3 міс. турбував біль у правому підребер'ї, значна слабкість, періодично нудота. Раніше за медичною допомогою не зверталася. При огляді пальпаторно визначалося щільне округле утворення правої частки печінки. У лабораторних показниках: помірна анемія (еритроцити 3,4 Т/л, гемоглобін 116 г/л), нормальний рівень білірубіну, активність АлАТ 1,4 ммоль/л×год. У крові позитивні «anti-HCVcor IgM», «anti-HCV IgG», «HCV-RNA». При фіброгастродуоденоскопії діагностовано хронічний гастродуоденіт, варикозного розширення вен стравоходу немає.

Діагноз ГЦК був запідозрений (вересень 2007 р.) за результатами комп'ютерної томографії: у всіх сегментах обох часток печінки вогнища зниженої щільності 20-30 мм в діаметрі з нерівними горбистими контурами; і результату визначення рівня α-ФП в сироватці крові: 400 МО/мл (у нормі до 10 МО/мл). Діагноз ГЦК підтверджений результатами лапароскопічної біопсії печінки: наявність вогнищ росту низькодиференційованої карциноми з некрозами та карциноматозом венозних судин печінки (мал. 12) на тлі мікронодулярного цирозу печінки (стадія F 4) із вираженою дрібно- і крупновакуольною жировою дистрофією гепатоцитів (виразність S 3) (мал. 13).



Мал. 12. **Морфологічна картина низькодиференційованої гепатокарциноми з некрозами та карциноматозом венозних судин печінки у хворої М., 57 р. (забарвлення гематоксилін-еозином, ×400).**



Мал. 13. **Морфологічна картина мікронодулярного цирозу печінки (стадія F 4) виражена дрібно- і крупновакуольною жировою дистрофією гепатоцитів (виразність S 3) у хворої М., 51 р. (забарвлення гематоксилін-еозином, ×400).**

Як видно з наведеного клінічного прикладу, у цієї хворої діагноз ГЦК в результаті ХГС був встановлений при первинному зверненні пацієнтки за медичною допомогою. Діагнозу ГЦК в цьому випадку був підтверджений за допомогою лапароскопічної біопсії печінки. При цьому високоінформативними були й результати комп'ютерної томографії, рівня α-ФП в сироватці крові.

Ріст захворюваності на цироз-рак, за нашими даними, можна пов'язати з почастішанням вірусних та алкогольних пошкоджень печінки. У той же час з 8 випадків метастатичного раку печінки лише в одному виявлено поєднаний вплив на печінку алкоголю та вірусів гепатиту В і С.

Аналіз лабораторних показників при ПРП засвідчив (табл. 11), що більш як у половини хворих мала місце анемія різного ступеня, збільшена ШОЕ, лейкопенія, причому остання спостерігалась удвічі частіше у хворих, в яких ПРП розвинувся на фоні цирозу.

Рівень загального білірубіну підвищився в сироватці крові 23 (65,7 %) хворих, а за наявності жовтяниці показники білірубіну за рахунок прямого сягали 100-120 мкмоль/л. Як відомо, коло 80 % альбумінів виробляється печінкою. За нашими даними, у 29 (82,8 %) хво-

рих на ПРП спостерігалась гіпоальбунемія і у 24 (68,5 %) – гіперглобулінемія. Отримані дані підтверджують результати інших досліджень [Bonis P.A. et al., 1999], згідно з якими у хворих, інфікованих HBV, з рівнем сироваткового альбуміну менше 4,1 г/л ризик розвитку ПРП протягом 5 років становив 40 % проти 3,2 % випадків – з рівнем альбуміну більше 4,1 г/л.

Гіперглобулінемія спостерігалась практично у всіх хворих, які перенесли у минулому вірусний гепатит, а також у тих хворих, в яких була виявлена персистенція HBV і HCV у крові. Наведені результати засвідчують наявність запально-дистрофічного процесу в печінці, спричиненого тривалою реплікацією вірусу в гепатоцитах, на ґрунті якої міг розвинутись ПРП. Цим можна пояснити також підвищення ферментативної активності, про що свідчать високі концентрації в крові лужної фасфатази та амінотрансфераз (табл. 11).

Таблиця 11

Лабораторні показники крові хворих на ПРП

Показник	Цироз-рак (n=12)	ПРП без цирозу (n=23)
ШОЕ, >20 мм/год	9 (75,0 %)	18 (78,3 %)
Еритроцити, <3,5·Т/л	6 (50,0 %)	13 (56,5 %)
Лейкоцити, <4 Г/л	7 (58,3 %)	11 (47,8 %)
Гемоглобін, <100 г/л	7 (58,3 %)	14 (60,9 %)
Білірубін (заг.), >20 ммоль/л	6 (50,0 %)	17 (73,9 %)
Лужна фосфатаза, >2 000 нмоль/л×с	9 (75,0 %)	18 (78,3 %)
АсАТ, >0,8 ммоль/л×год	8 (66,7 %)	15 (65,2 %)
АлАТ, >0,7 ммоль/л×год	8 (66,7 %)	16 (69,6 %)
Альбумін, <4,0 г/л	12 (100,0 %)	17 (73,9 %)
Глобуліни, >3,0 г/л	10 (83,3 %)	14 (60,9 %)
α-ФП, >120 МО/мл	12 (100,0 %)	23 (100,0 %)

Як вже згадувалося, запалення печінки, спричинене HCV, спричиняє розблокування онкогенів й експресію синтезу ембріональних білків (α-ФП, карбгідратного антигену) [Ray R.B. et al., 1997; Hayashi J. et al., 1999]. Підвищення вмісту α-ФП є раннім провісником розвитку ГЦК [Park G.J. et al., 2000]. Вміст α-ФП в нормі у дорослих до 10 МО/мл. Підвищення його рівня при ГЦК у 50 % хворих виявляється на 1-3 міс. раніше, ніж з'являються клінічні ознаки неду-

ги. Рівень при первинній карциномі печінки більше 15 МО/мл виявляється в 95 % випадків. Підвищення рівня α-ФП в межах 15-100 МО/мл спостерігається в 12 % випадків, 100-1 000 МО/мл – в 14 %, 1 000-10 000 МО/мл – в 29 %, 10 000-100 000 МО/мл – в 39 % випадків. При цьому рівень α-ФП в крові корелює з масою пухлини [Назаренко Г.И., Кишкун А.А., 2002]. Sato Y. et al. (2003) вказують на те, що при гепатоцелюлярному раку цей маркер визначається у близько 70 % хворих.

У наших дослідженнях α-ФП виявлено у всіх 43 хворих. Але якщо у 8 хворих на метастатичний рак печінки концентрація α-ФП в сироватці крові була порівняно низькою і коливалась у межах 3,8-128 МО/мл (в середньому – 48 МО/мл), то у 35 хворих на ПРП рівень α-ФП був у 5 разів вищий і коливався у межах 120-342 МО/мл (в середньому – 213,5 МО/мл).

На сьогодні отримані достатньо переконливі дані про виникнення ПРП переважно у хронічних носіїв HBsAg і HCV. В наших спостереженнях із 8 хворих на метастатичний рак печінки лише в одного пацієнта в сироватці крові були виявлені антигени HBV і HCV. Це був хворий, який переніс гепатит і тривалий час зловживав алкоголем. З 35 хворих на ПРП інфікованими HBV і/або HCV виявилось 26 (74,3 %), з них у 12 виявлено HBV, у 8 – HCV і у 6 – HBV і HCV.

Поєднаний вплив вірусу В або С з хронічним вживанням алкоголю встановлено у 14 хворих.

На основі отриманих даних можна дійти висновку, що виникнення ПРП з участю HBV і HCV ініціюється поєднаним тривалим впливом факторів (перш за все алкоголю), що викликають пошкодження печінки і розвиток цирозу.

У діагностиці ГЦК велике значення мають інструментальні методи [Радченко В.Г. и др., 2005]. Діагностика ГЦК на тлі ЦП утруднена. УЗД дозволяє запідозрити ГЦК в 80-90 % випадків. Відбір хворих для уточнення діагнозу не уніфікований. Виявлення гіпо- і гіперехогенних вузлів має насторожувати стосовно ГЦК. Близько половини вузлів діаметром до 1 см не мають пухлинної природи. У цих випадках раціональним є динамічне спостереження кожні 3 міс., а при збільшенні розмірів вузла діаметром більше 1 см – використання додаткових методів дослідження. Проте відсутність росту вузла у вказаний період не виключає його злоякісної природи, оскільки для

збільшення розмірів ГЦК іноді потрібно більше 1 року. Якщо діаметр вузла не перевищує 2 см, рекомендується проведення біопсії печінки, оскільки в подібних ситуаціях УЗД і визначення α-ФП недостатньо точні для відмінності ГЦК від доброякісних пухлин. При пухлинах діаметром більше 2 см УЗД й інші методи інструментального візуального дослідження дозволяють діагностувати ГЦК без проведення біопсії. Комп'ютерна томографія застосовується за наявності яких-небудь діагностичних сумнівів. Лапароскопія дозволяє виявити великий вузол або зайняту пухлиною частку печінки при масивному раку.

Таким чином, критеріями діагностики ГЦК є наявність ознак однієї з груп [Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference, 2001]:

- морфологічна верифікація діагнозу – прицільна біопсія новоутворення печінки;
- рівень α-ФП>400 нг/мл в поєднанні з даними одного з візуальних методів обстеження (УЗД, КТГ та ін.);
- дані двох візуальних методів обстеження: вогнищевий утвір печінки діаметром понад 2 см з гіперваскуляризацією в артеріальну фазу, незалежно від рівня α-ФП.

МЕТАСТАЗИ ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ І ЧАСТОТА МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ПУХЛИНАХ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

Число хворих з метастазами в печінку складає одну третину від кількості всіх хворих на злоякісні пухлини і разом з первинним ураженням органа є складною проблемою для клінічної онкології з погляду як своєчасної діагностики захворювання, так і пошуку найбільш ефективного способу лікування [Давыдов М.И., 2004]. Найчастіша локалізація первинної пухлини при метастазах в печінку: товста кишка, легені, шлунок, підшлункова залоза, молочна залоза. Рідше первинна пухлина, що метастазувала в печінку, розміщена в жовчовивідних шляхах, стравоході, яєчнику, шкірі (меланома), передміхуровій залозі, нирці. Основний шлях метастазування – портальна емболія пухлинних клітин у печінку.

Первинний рак печінки найчастіше метастазує в регіонарні лімфатичні вузли, внутрішні органи й кістки (всередині печінки – до 80 %, у череп, хребет, трубчасті кістки, легені, плевру, великі вени, очеревину, сальник, діафрагму). Слід підкреслити, що практично всі типи новоутворень, крім первинних пухлин мозку, можуть метастазувати в печінку. Співвідношення частоти ураження печінки первинними і вторинними новоутвореннями, за даними Б.В. Петровського (1972), складає 1:36; за іншими даними, вторинний рак печінки трапляється в 60-100 разів частіше від первинного, але останніми роками цей показник знизився. Так, за даними А.І. Хазанова (1995), А.А. Шайна (2002) та ін., первинні злоякісні пухлини печінки реєструються в 10-20 разів рідше, ніж метастази. За даними Ш.Х. Ганцева (2004), більше 90 % серед всіх злоякісних новоутворень печінки складають вторинні, або метастичні, злоякісні пухлини. Причому за локалізацією метастатичний рак печінки займає перше місце серед всіх органів. Метастазування зазвичай відбувається по печінковій артерії, ворітній вені і уздовж них. Виявлення метастазів у печінку має не тільки діагностичне значення, але й прогностичне, а також визначає вибір тактики лікування. Клінічні прояви метастатичних пухлин печінки залежать від ряду чинників: величини пухлинних вузлів, їх кількості, локалізації,

швидкості росту, гістологічної структури пухлини й ступеня функціональних порушень печінки [Тащиев Р.К., 2008].

Залежно від клінічних проявів Б.В. Петровський (1972) розрізняє такі клінічні співвідношення:

1. Первинна пухлина і метастази в печінці клінічно чітко визначаються.
2. Первинна пухлина розпізнається, метастази в печінці знаходять під час операції або на розтині.
3. Ураження печінки розпізнається, первинне вогнище клінічно нічим не проявляється.
4. Метастази в печінці виявляються через деякий час після виліковування первинного вогнища.

Найбільший інтерес становлять дві останні групи вторинних пухлин печінки, які дуже складні для діагностики.

Термін «метастаз» означає «зміну місця», «переміщення» або що «опинився в іншому місці». Метастазування – це транспортування клітин первинного вогнища злоякісної пухлини лімфогенним або гематогенним шляхом з утворенням одного або множинних вогнищ пухлини в регіонарних лімфовузлах чи в будь-якій віддаленій ділянці тіла (віддалені метастази), інфільтрацією навколишніх тканин і перетворенням (за певних умов) на нове, активно проліферувальне метастатичне вогнище. Метастазування є особливою властивістю злоякісних пухлин разом зі здатністю до неконтрольованого росту. Гістологічна будова метастазів найчастіше схожа з будовою первинної злоякісної пухлини, але зрідка в них можуть виникати зміни, що утруднюють ідентифікацію первинного вогнища. Тому на підставі даних гістологічного дослідження матеріалу (з метастатичного вогнища) біопсії можна висловити лише припущення про локалізацію первинного вогнища ураження, при цьому найбільш достовірними є патоморфологічні дані при метастазах раку травного каналу. Порівняно з іншими гістологічними структурами раку дещо частіше метастазує в печінку аденокарцинома.

Шляхи проникнення ракових клітин в печінку різні. Метастази злоякісних новоутворень можуть потрапляти в печінку за системою ворітної вени, по лімфатичних шляхах, очеревині і печінковій артерії. Печінка може бути уражена злоякісним процесом в результаті роз-

повсюдження пухлини із сусідніх органів – шлунка, жовчного міхура і позапечінкових проток, товстої кишки, що найчастіше призводить до обширного вторинного раку печінки. Провідну роль у метастатичному ураженні печінки при пухлинах травного каналу відіграє система ворітної вени і лімфатична система. Вважають, що метастазування пухлини ока, щитоподібної залози, легень, шкіри і деяких інших органів відбувається переважно через артеріальну мережу.

Дані різних авторів про частоту виявлення метастазів у печінку суперечливі. Так, А.Х. Трахтенберг (1987) вважає, що при задавненому раку легень метастази в печінку виявляються в 30-58 % випадків і їх частота залежить від гістологічної структури пухлини. За даними Г. Наумова (1991), найчастіше метастази в печінці виникають при раку підшлункової залози і жовчних проток – 58,5 %, прямої кишки – 50 %, молочної залози – 44,2 %, легень – 41 %, яєчників – 35 %, поперечно-ободової кишки – 30 %, нирок – 28 %, шлунка – 20,8 %, стравоходу – 20 %, матки (хоріокарцинома) – 16 %, при меланомі шкіри – 7,14 %. Можливе також метастазування в печінку злоякісних пухлин іншої локалізації (раку щитоподібної залози, дванадцятипалої кишки, тонкої кишки, надниркової залози, яєчка, передміхурової залози, кісток та ін.).

А.П. Баженова і співавт. (1985), виявили метастази в печінку в 62,5 % померлих від раку молочної залози. У той же час, за даними А.І. Хазанова (1995), пухлини жовчного міхура метастазують у печінку в 75 % випадків, підшлункової залози – в 70 %, товстої кишки, молочної залози, яєчників – в 50 %, шлунка і легень – в 40 % випадків.

Таким чином, у 50-70 % хворих, які померли від раку різної локалізації, виявляються віддалені метастази в печінку. Найчастіше в печінку метастазують пухлини травного каналу, потім пухлини молочної залози, переважають аденокарциноми різних ступенів зрілості [Тащиев Р.К., 2008].

У дітей метастатичні пухлини печінки трапляються в 10 разів частіше, ніж первинні. Найчастіше в печінку метастазують нефробластома, нейробластома і тератобластома, а також системні ураження печінки – лімфогранулематоз, ретикулосаркома і лейкоз [Бондар Г.В. та ін., 2009].

Метастазування раку всередині самої печінки відбувається в основному по кровоносній системі і лімфатичним шляхам. Надзвичайна схильність печінки до розповсюдження в ній метастазів пояснюється багатим подвійним кровопостачанням органа. Пухлинні клітини, проникаючи в судину, утворюють внутрішньосудинні тромби. Через печінкові вени групи клітин, що розносяться кров'ю, дають безліч віддалених метастазів. Відмічено також, що первинна пухлина часто може мати незначні розміри, а метастази в печінці перевищують її у декілька разів [Тащиев Р.К., 2008].

За даними А.А. Кліменкова зі співавт. (1980), множинні метастази в печінці (19,5 %) поєднуються з метастазами в інших органах і системах. Останні нерідко виникають при раку біліопанкреатодуоденальної ділянки і шлунка. Солітарні метастази в печінці складають 4,8-8,5 %. Причому найчастіше вони спостерігаються у хворих, які оперуються з приводу раку ободової і прямої кишки.

Метастази в печінці мають ряд особливостей: вони локалізуються не тільки в самій печінковій тканині, але й у просвіті лімфатичних і аортальних судин, а також в глісоновій капсулі.

Безпосереднє вростання ракових пухлин в печінку ззовні може поєднуватися із запальним процесом, а не тільки з пухлинною інфільтрацією. Відмічено також, що при ураженні карциномою тонкої кишки печінка досить швидко уражається метастазами пухлини. Клінічні спостереження підтверджують, що метастази можуть розвиватися в різні терміни відносно до первинних уражень. Метастази в печінці іноді можуть виявлятися раніше, ніж первинне вогнище ураження [Тащиев Р.К., 2008].

Найчастіше метастази виявляються незабаром після розвитку первинної пухлини. Проте відомі випадки появи метастазів у печінку через багато років після виявлення і видалення первинної пухлини [Ахметов В.П., 1994; Пономарьов А.А. та ін., 2000].

За даними Ю.І. Патютко (2005), найчастіше в печінці визначалися солітарні метастази – 61,6 %, на другому місці були одиничні метастази – 24,2 %, на третьому множинні – 14,1 %.

Метастази, виявлені до видалення первинної пухлини або протягом перших 3 місяців після цього, розцінювалися як синхронні. Метастази в печінку були синхронними в 45 % і метахронними – у 55 % хворих.

Перше місце за частотою займають метастази до 3 см в діаметрі – 33,75 %, на другому місці – до 10 см – 31,25 %, далі слідують метастази до 6 см – 23,75 %, потім більше 16 см – 7,5 %, і нарешті, до 15 см – 3,75 %. Мінімальний розмір метастатичного вузла становив 0,2 см, максимальний – 28 см. Середній розмір метастазів у досліджуваних хворих склав (6,74±4,50) см [Тащиев Р.К., 2008].

За матеріалами І.Г. Комарова зі співавт. (2002), ураження печінки зареєстроване в 20 % випадків ізольованого ураження органів і тканин (метастази без виявленого первинного вогнища).

При розподілі метастазів злоякісних пухлин без виявленого первинного вогнища за гістологічною будовою [Maiche A.G., 1993] встановлено, що аденокарцинома склала 34 %, недиференційований рак – 28 %, плоскоклітинний рак – 31 %, меланома – 4 %. В результаті комплексного клінічного обстеження [Leonard R.J., Nystrom J.S., 1993] первинне пухлинне вогнище було знайдене в легенях у 18 % випадків, у підшлунковій залозі – в 20 %, у печінці – в 11 %, у товстій кишці – в 10 %, у шлунку – в 8 %, у нирках – в 6 % випадків.

СУЧАСНІ КЛАСИФІКАЦІЇ ТА ДІАГНОСТИКА ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ

Вже тривалий час (із 1978 р.) використовується уніфікована морфологічна класифікація ГЦК (табл. 12). Крім того, ГЦК за ступенем диференціювання діляться на високо-, помірно-, низькодиференційовані та недиференційовані. Можливий інфільтративний (дифузний) ріст пухлини, проте частіше ГЦК представлена вузловим типом, причому як мононодулярним, так і мультинодулярним варіантами. Дифузний рак виникає на фоні цирозу печінки: ракові вузли при цій формі численні й розсіяні в паренхімі циротично видозміненої печінки. Рідко трапляється змішаний тип росту ГЦК.

Таблиця 12

Морфологічна класифікація ГЦК

Трабекулярний тип (синусоїдальний)
Псевдогландулярний тип (ацинарний)
Солідний тип
Скірозний тип (дифузний, формування пухлинного цирозу)
Клітинні та інші варіанти: - світлоклітинний, - гігантоклітинний, - з гіаліновими цитоплазматичними включеннями
Фіброламелярна карцинома

Відповідно до *клініко-анатомічної класифікації ПРП* виділяють такі макроскопічні форми росту:

1. Вузлова форма:
   а) уніцентричний ріст;
   б) мультицентричний ріст.
2. Масивна форма:
   а) одиничний вузол;
   б) із сателітами;
   в) порожнинна форма.
3. Дифузна форма.
4. Цироз-рак.

Найчастіше реєструється вузлова (гепатомегалічна) форма – 52,3-84,3 %. Пухлина виходить з власне печінкових клітин. При цій формі відбувається обсіменіння печінки множинними вузлами білясто-жовтого кольору різних розмірів. На поверхні печінки вузли мають вигляд пупкоподібних втягнень («ракові пупки»).

Масивна (метастатична) форма виявляється в 10,1-43,7 % випадків ПРП і має вигляд великого солітарного вузла, займаючи якусь частину печінки (сегмент або частку), білясто-сірого або жовто-сірого кольору. При холангіоцелюлярному раку – зеленуватий колір від підфарбовування жовчю. Навколо вузла нерідко спостерігаються внутрішньопечінкові метастази.

Дифузний рак і цироз-рак трапляються рідко, складаючи 3,9-19,6 %. Виявляються розсіяні по всій паренхімі органа дрібні пухлинні вузлики різних розмірів, що зливаються між собою. Рак росте інфільтративно, без великих вузлів. Печінка зовні не відрізняється від циротичної печінки.

Колір тканини пухлини залежить від секреції жовчі, ділянок крововиливів, некрозу і може змінюватися від сірувато-білого до зеленувато-коричневого.

Пухлини печінки (злоякісні й доброякісні) виходять з гепатоцитів, епітелію жовчних проток і мезенхімальної тканини.

Гістологічна класифікація ВООЗ [Leevy et al., 1994] передбачає такі злоякісні пухлини печінки:

1. Епітеліальні:
- гепатоцелюлярна карцинома;
- холангіокарцинома;
- цистаденокарцинома жовчних проток;
- змішана гепатоцелюлярна і холангіоцелюлярна карцинома;
- гепатобластома;
- недиференційована карцинома.
2. Неепітеліальні пухлини:
- ангіосаркома;
- недиференційована саркома (ембріональна саркома);
- рабдоміосаркома;
- інші.
3. Змішані пухлини:
- карциносаркома;
- саркома Капоші;

- рабдоїдна пухлина;
- інші.

4. Пухлини, що не класифікуються.
5. Гемопоетичні та лімфоїдні пухлини.
6. Метастатичні пухлини.

Морфологічно первинний рак печінки може розвиватися з печінкових клітин і епітелію жовчних проток. У зв'язку з цим розрізняють:

1. ПРП з аденоми або власне печінкових клітин – гепатоцелюлярний рак. Для цих форм раку характерне розповсюдження по системі ворітної вени, печінкових вен, печінковій артерії, а також через мале коло кровообігу.

2. ПРП, що виникає з епітелію внутрішньопечінкових жовчних ходів – холангіоцелюлярний рак, який складає 5-25 %. Ця форма первинного раку печінки є уніцентричним вогнищем, яке досягає великих розмірів. Частіше спостерігається в жінок. Для цього виду раку характерний лімфогенний шлях метастазування.

3. У випадках, коли в структурі пухлини виявляють ознаки, характерні для гепато- і холангіоцелюлярного раку, говорять про змішані форми первинного раку печінки.

4. Якщо пухлинні клітини мало диференційовані і вирішити питання про природу пухлини неможливо, то такий рак відносять до низькодиференційованих форм.

У печінці також можуть траплятися пухлини, що мають будову карциноїдів, надниркових пухлин, хоріонепітеліоми.

Характерним для гепатоцелюлярного раку є ступінь диференціювання клітин пухлини (гістологічна градація – G). К. Лапиш і В. Серов (1989) розрізняють такі ступені диференціювання:

G_x – ступінь диференціації не можна визначити.

G_1 – високий (1-й) ступінь диференціації – клітини пухлини високодиференційовані й нагадують нормальні гепатоцити.

G_2 – середній (2-й) ступінь диференціації – ядра пухлинних клітин більші й гіперхромні порівняно з нормальними гепатоцитами, цитоплазма часто містить глікоген і жовчні пігменти. Клітини пухлини часто формують трубочки і ацинуси.

G_3 – низький (3-й) ступінь диференціації – ще більші клітини, з яскравішою гіперхромією, ядерно-цитоплазматичне співвідношення

збільшується, цитоплазма менш ацидофільна. Трабекулярний ріст пухлинних клітин порушений, клітини часто розташовані ізольовано.

G_4 – 4-й ступінь (недиференційований гепатоцелюлярний рак) – пухлинні клітини з великими ядрами, цитоплазма має базофільне забарвлення, пухлинні клітини ніколи не утворюють трабекул.

У хворих з високодиференційованими пухлинними клітинами прогноз, як правило, кращий. Проте деякі автори [Takashi T. et al., 1991; Haratake T. et al., 1998] вважають, що ступінь диференціювання пухлини не впливає на тривалість життя хворих на ПРП.

Із злоякісних новоутворень неепітеліального генезу в печінці виявляються саркоми. Останні виникають з ендотелію і перителію судин. Ріст і розповсюдження сарком в печінці і за її межі такі ж, як і при раку. Пухлина розвивається в осіб молодого віку.

В СНД найчастіше для практичної роботи застосовувалася класифікація В.С. Шапкина (1970), яку наводимо в скороченому вигляді.

А. Первинні

I. Рак печінки:

1. Гепатоцелюлярний рак.
2. Холангіоцелюлярний рак.
3. Злоякісна гепатохолангіома – рак змішаної будови.

II. Злоякісні пухлини печінки, що не містять специфічних печінкових елементів:

1. Саркома печінки.
2. Злоякісна гемангіоендотеліома (ангіосаркома).
3. Гіпернефрома печінки (первинна).
4. Хоріонепітеліома.
5. Меланома (первинна).
6. Змішані пухлини (тератоми) і пухлини неясного гістогенезу.

Б. Вторинні, або метастатичні.

1. Рак.
2. Саркома.
3. Меланома.

Прогноз у хворих на ГЦК зумовлений розмірами пухлини (він кращий при пухлині діаметром менше 2 см), кількістю вогнищ, ступенем диференціювання, віком хворого, стадією ураження печінки і ступенем декомпенсації цирозу печінки (за Child-Pugh). У цьому плані найбільш

зручна класифікація ГЦК K. Okuda et al. (1985) (табл. 13), заснована на відносно простих показниках. Важливо, що, незважаючи на зовнішню простоту, цей класифікаційний підхід характеризується високою прогностичною значущістю. Є альтернативні системи прогнозу при ГЦК, наприклад CLIP (The Cancer of the Liver Italian Program), запропонована у 1998 р. і в даний час все частіше використовувана в клінічній практиці.

Таблиця 13

Класифікація ГЦК за K. Okuda et al.

Критерій	Варіації критеріїв	Бали
Розмір пухлини	<50 % паренхіми печінки	0
	>50 % паренхіми печінки	1
Асцит	є	0
	немає	1
Альбумін	<30 г/л	0
	>30 г/л	1
Білірубін	<30 мкмоль/л	0
	>30 мкмоль/л	1
Стадія		Сума балів
I		0
II		1-2
III		3-4

Нині повсюдно використовується Міжнародна класифікація пухлин печінки за системою TNM шостого перегляду (2002), де T – розповсюдження первинної пухлини; N – стан регіонарних лімфатичних вузлів; M – наявність або відсутність віддалених метастазів. Зазначена класифікація стосується лише ГЦК і холангіоцелюлярного раку.

Клініко-анатомічна класифікація ПРП за TNM (6-а редакція, 2002) (табл. 14).

Таблиця 14

Групування ПРП за стадіями

Стадія I	T_1	N_0	M_0
Стадія II	T_2	N_0	M_0
Стадія IIIa	T_3	N_0	M_0
Стадія IIIb	T_4	N_0	M_0
Стадія IIIc	Будь-яке T	N_1	M_0
Стадія IV	Будь-яке T	Будь-яке N	M_1

Критерій Т – первинна пухлина:

T_x – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини;

T_0 – первинна пухлина не визначається;

T_1 – солітарна пухлина без інвазії в судини;

T_2 – солітарна пухлина з інвазією в судини або множинні пухлини, жодна з яких не перевищує 5 см;

T_3 – множинні пухлини розміром понад 5 см у найбільшому вимірі, або ураження основної гілки ворітної або печінкової вени (вен);

T_4 – пухлина(и), яка безпосередньо поширюється на сусідні органи, крім жовчного міхура або пухлина(и) з перфорацією вісцеральної очеревини.

Критерій N – регіонарні лімфатичні вузли:

N_x – недостатньо даних для оцінки стану регіонарних лімфовузлів;

N_0 – немає ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів;

N_1 – є метастази в регіонарні лімфовузли.

Критерій М – віддалені метастази:

M_x – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;

M_0 – немає даних про наявність віддалених метастазів;

M_1 – є віддалені метастази.

Патоморфологічна класифікація pTMN

Категорії pT, pN, pM відповідають категоріям T, N, M.

pN_0 – матеріал для гістологічного дослідження після регіонарної лімфаденектомії повинен включати не менше 3 лімфовузлів.

Частота IV стадії за класифікацією TNM коливається від 43 % [Shijo H. et al., 1991) до 79,3 % (Fan S.T., Wong S., 1994]. За даними Міжнародного протиракового союзу (2001), в країнах, де проводиться активна скринінгова програма (Китай і Японія), виявляються ранні стадії гепатоцелюлярного раку і підвищується резектабельність.

Примітка: хоча наявність цирозу є важливим прогностичним чинником, він не впливає на класифікацію TNM, що має незалежні прогностичні варіації.

Класифікація Американського об'єднаного комітету за раком (AJCC) 1992 р. застосовується тільки до ПРП і холангіоцелюлярної карциноми печінки (при цьому має бути гістологічне підтвердження захворювання).

Анатомічні ділянки.

1. Печінка (155.0).
2. Внутрішньопечінкові жовчні протоки (155.1).

Регіонарні лімфовузли.

Регіонарними є лімфовузли воріт печінки (включаючи гепатодуоденальну зв'язку).

Розпізнавання ГЦК, особливо на ранніх етапах її розвитку, часто є складним завданням. Трудність обумовлена різноманітністю клінічних форм ГЦК. Це залежить від кількості вузлів, одного солітарного або множинних, їх локалізації (частіше в правій частці печінки) і розмірів. Можливе позапечінкове метастазування з ураженням лімфатичних вузлів, переважно в ділянці воріт печінки, очеревини, легень. Особливі труднощі виникають при дифузній формі ГЦК, що частіше відповідає цирозу-раку, у зв'язку з близькістю симптоматики з цирозами печінки без ГЦК.

Дані функціонального обстеження хворих на гепатоцелюлярну карциному майже однакові для різних варіантів захворювання. Гіпохромна анемія й токсигенна зернистість еритроцитів, лейкоцитоз зі зсувом вліво, різко збільшена ШОЕ. У більшості хворих підвищується рівень α- і γ-глобулінів, фібриногену, активність лужної фосфатази (ЛФ) сироватки крові (I і II фракції ізоферментів підвищується при холангіоцелюлярному, а II і III фракції – при гепатоцелюлярному раку печінки).

Активність АлАТ й АсАТ у сироватці крові підвищуються незначно, переважно не більше ніж у 2-3 рази. Важливо, що у пацієнтів з HCV-асоційованою ГЦК активність АлАТ в сироватці крові значно перевищує таку в осіб з HBV-асоційованою ГЦК. Більше того, активність АлАТ в осіб з HBV-асоційованою ГЦК схожа з такою у пацієнтів з хронічним гепатитом без ГЦК, тоді як у HCV-інфікованих пацієнтів активність АлАТ при ГЦК значно вища, ніж в осіб без ГЦК [Shiratori Y. et al., 2001].

При цирозі-раку печінки характерне прогресуюче наростання активності γ-глутамілтранспептидази, загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ) і ЛДГ-5 сироватки крові. У 78-88 % хворих підвищена активність лужної фосфатази і амінотрансфераз. Сканографія показує дефекти накопичення ізотопу у 80 % хворих [Скрипник І.М., Маслова Г.С., 2008].

Значну діагностичну цінність дає дослідження α-ФП (α-ФП вище 1000 нг/мл, у нормі відсутній) – специфічний імунологічний тест для ПРП. Рівень α-ФП значно підвищений у хворих на первинну ГЦК у 80 % випадків і корелює з розміром пухлини [Вуд М.Э. и др. 1997].

Критерії діагностики ГЦК [Блюм Х.Е., 2005] такі:

1. Гістологічні зміни.

2. Неінвазивні критерії (лише у хворих на цироз печінки):

а) методи променевої діагностики – збіг результатів двох методів (ультрасонографії, спіральної комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії або ангіографії);

б) комбінація критеріїв – встановлення при променевій діагностиці вогнищевого утворення діаметром понад 2 см з артеріальною гіперваскуляризацією.

3. Показники α-ФП >400 нг/мл.

Із позиції сучасних підходів до діагностики необхідна інтегральна оцінка функції печінки у хворих на ГЦК, що включала б набори «знакових» тестів біохімічного ряду або поєднувала б їх із клінічними даними щодо стану пацієнта. Найбільш оптимальною є шкала CLIP (The Cancer of the Liver Italian Program) (табл. 15), що включає клінічні, ультрасонографічні, біохімічні та морфологічні критерії [Шапошников А.В., 2005].

Шкала CLIP є прогностичною і заснована на ряді клінічних і морфологічних критеріїв, включає в себе шкалу Child-Pugh. Низькі бали характеризують кращий стан хворих.

Таблиця 15

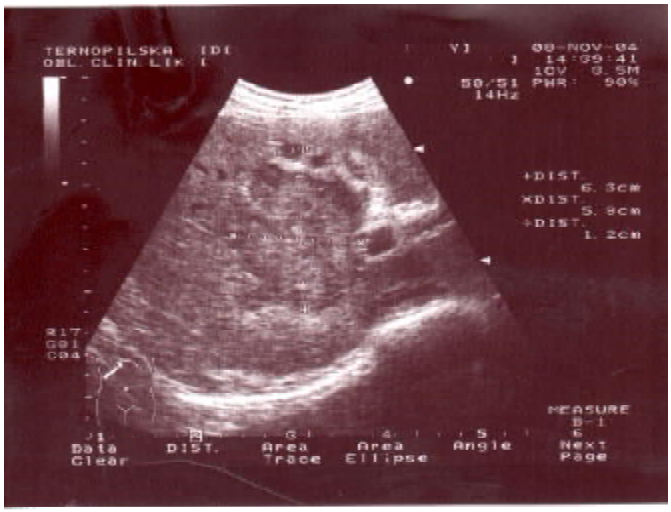
Шкала CLIP

Показник	Бали		
	0	1	2
Класи за Child-Pugh	A	B	C
Характер пухлинного ураження печінки	Поодинокі вузли менше 50 % від об'єму печінки	Множинні вузли менше 50 % від об'єму печінки	Масивне ураження понад 50 % від об'єму печінки
α-ФП, нг/мл	<400	400-800	>800
Тромбоз портальної вени	Немає	Є	Поширений

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (2000), стратегія скринінгу ГЦК включає визначення рівня α-ФП і проведення ультразвукового дослідження печінки кожні 6 міс. [Bruix J. et al., 2000].

Наявність цирозу печінки, незалежно від його генезу, є одним з найважливіших факторів ризику розвитку ГЦК, при цьому принципово важлива етіологія цирозу печінки, яка може у ряді випадків виступати в ролі незалежного фактора ризику розвитку ГЦК, – спадковий дефект обміну заліза (гемохроматоз), хвороби накопичення (дефіцит α1-антитрипсину) і, поза сумнівом, як вже підкреслювалося, віруси (особливо коінфекція) і алкоголь.

Діагностичним критерієм ГЦК при проведенні УЗД є наявність дискретних мас у циротичній печінці (мал. 14). Найчастіше спостерігається картина великої неоднорідної солітарної пухлини, гіперехогенної відносно оточуючої тканини печінки. Щоправда пухлинні вузли можуть бути гіпоехогенними, змішаними і навіть такими, які практично не відрізняються від оточуючої тканини печінки. На ранніх стадіях вогнища часто гіпоехогенні, у процесі росту вони стають ізоехогенними з довколишньою тканиною печінки і на пізніх стадіях – негомогенними, гіперехогенними [Майер К.-П., 2004].



Мал. 14. УЗД хворого П., 66 р. Первинний рак печінки з метастазами.

Особливу цінність становить кольорова доплерографія, оскільки пухлинна тканина гіперваскуляризована. Щоправда, ГЦК на ранніх стадіях часто маловаскуляризована. Це відрізняє її від регенераторних вузлів і аденоматозних гіпоплазій.

Цінну інформацію на доповнення до УЗД дає КТ (мал. 15), а також МРТ, особливо при діагностиці пухлин діаметром менше 1 см. За допомогою цих методів можна отримати дані про наявність пухлинних вузлів, їх розміри, кількість і розташуванні, а також важливу інформацію про стан ворітної вени і печінкових вен (небезпека тромбозу) [Garbagnati F. et al., 2001].

Мал. 15. **Хворий С., 68 р. Комп'ютерна томографія черевної порожнини при ГЦК** (показано стрілкою)**.**

Нині оптимальним методом дослідження є спіральна КТ з повною візуалізацією печінки на затримці дихання з дуже короткими періодами зйомки (близько 30 с). Для диференційної діагностики всіх вогнищевих змін у печінці, включаючи ГЦК, обов'язковою умовою є внутрішньовенне введення достатнього об'єму контрастної речовини. Адекватне введення контрастної речовини характеризується повним контрастуванням аорти («біла аорта») і добрим контрастуванням великих абдомінальних артерій (мал. 16). Необхідно звернути увагу на те, що для підвищення чутливості методу середня доза контрастної речовини має становити 120-150 мл (або більше), а швидкість введення – 2,5 мл/с (або вище).

Адекватне накопичення контрастної речовини в печінці характеризується чіткою візуалізацією печінкових вен з контрастною речовиною.

Подвійна спіральна методика, при якій два дослідження проводяться один за одним для оцінки розподілу контрасту в різні фази може поліпшити результативність методу. Чутливість КТ-дослідження для діагностики невеликих ГЦК досягає 63-68 % [Andrzejevska M. et al., 2006].

Підвищення специфічності діагностики ГЦК можна досягти при КТ з ліпіодолом. Методика складається з ліпіодолангіографії і другої КТ через 14 днів для виявлення ліпіодолнакопичувальних вогнищ.

Масляна контрастна речовина (ліпіодол) під ангіографічним контролем вводиться в печінкову артерію. Контрастна речовина надходить як в клітини пухлини, так і в нормальні клітини, однак пухлинні клітини не можуть видалити ліпіодол, тому через 2 тиж. вони стають видимі при КТ. Відтак припускали, що ця методика дозволить візуалізувати дуже маленькі (до міліметрів) накопичувальні вогнища ГЦК [Izumi R. et al., 1994]. Однак досі переконливих практичних досліджень істинної результативності зазначеної методики не отримано [Kawai S., et al. 2002; Майер К.-П., 2004; Andrzejevska M. et al., 2006].

Без сумніву, на сьогодні найбільш чутливою методикою діагностики ГЦК є КТ-артеріопортографія. Дослідження проводиться після введення катетера у верхню мезентеріальну артерію. Але необхідно звернути увагу на те, що портальна гіпертензія і портосистемний шунт при термінальних стадіях цирозу печінки значно ускладнюють таку діагностику [Майер К.-П., 2004; Andrzejevska M. et al., 2006].

Магнітно-резонансна томографія печінки ґрунтується на тому, що у хворих з пізніми стадіями ГЦК в режимі Т1 часто визначаються зниження інтенсивності сигналу і посилення сигналу в режимі Т2. Прискорення техніки МРТ дозволило поліпшити цей метод, зменшуючи артефакти, пов'язані з кровообігом і диханням. Застосування нової прискореної методики можливе тільки на останніх моделях апаратів, які доступні не всім клінікам. Тоді як при стандартній МРТ використовується гадоліній, для дослідження печінки застосовуються суперпарамагнітні оксиди заліза, які фагоцитуються купферівськими клітинами, що приводить до зникнення сигналу від нормальної тканини печінки з візуалізацією чужорідної тканини [Okuda K., 2002; Майер К.-П., 2004; Andrzejevska M. et al., 2006].

Нині використовуються ще й такі новітні інструментальні методи діагностики, як однофотонна емісійна та позитронна емісійна комп'ютерна томографія [Гранов А.М. и др., 2008; Павлов А.И. и др., 2008].

При гепатокарциномі, індукованій HCV, на відміну від HBV, характерне формування множинних вогнищ дрібних розмірів, що зумовлює їх складніше й, відповідно, пізніше розпізнавання [Sherlock Sh., 1994]. У зв'язку з розвитком ГЦК при цирозі печінки діагностичну цінність, крім УЗД, КТ і МРТ, має дослідження α-ФП через кожні 6-12 міс. Слід зазначити, що ризик розвитку ГЦК при ГС перевищує ризик печінково-клітинної недостатності або кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу. Тому хворі повинні регулярно проходити ультразвукове обстеження.

У разі розвитку цирозу-раку виявляються клінічні й лабораторні дані, характерні для цирозу печінки, – позапечінкові знаки, ендокринні розлади, ознаки постійної гіпертензії (зокрема асцит), геморагічний синдром, гіпопротеїнемія, гіпергаммаглобулінемія. Іноді перехід в ГЦК клінічно відбувається швидко, що проявляється розвитком декомпенсації хронічного гепатиту (цирозу печінки), постійним болем у животі, прогресуючою втратою маси тіла. Дифузну форму ГЦК називають гострим раком, оскільки тривалість життя хворих після діагностики не перевищує 6 міс.

Виокремлюють також малосимптомну й латентну форми гепатокарциноми. Їх можна виявити тільки при цілеспрямованому обстеженні. З лабораторних тестів найбільш інформативна імунохімічна реакція на виявлення ембріоспецифічного α-глобуліну (α-ФП – онкофетального антигену). Необхідно враховувати, що, з одного боку, на ранніх стадіях ГЦК концентрація α-ФП може залишатися нормальною, а з другого – при вираженій активності печінкового процесу й активній репарації пошкодженої печінкової тканини можна встановити скороминуще підвищення рівня α-ФП у сироватці крові, що знижується до нормальних цифр при зниженні активності запалення печінки (гострий вірусний гепатит, фульмінантний гепатит, атака гострого алкогольного гепатиту, загострення хронічного гепатиту або цирозу печінки). Попри те, що ця реакція не є суворо специфічною для ГЦК, особливо показовий високий вміст α-ФП понад 1 000 МО/мл [Sato Y. et al., 2003].

ГЦК, зумовлена HCV, частіше є мультифокальною і характеризується повільнішим перебігом, ніж ГЦК іншої етіології. Період, протягом якого пухлина подвоює свої розміри, коливається від 1 до 20 міс. (у середньому – 6 міс.), у зв'язку з чим рекомендується УЗД печінки у всіх хворих на цироз не рідше, ніж 1 раз на 6 міс., а дослідження рівня α-ФП – кожні 3 міс. [Di Bisceglie A.M., 1997; Colombo M., 1999].

Таким чином, HCV-асоційована ГЦК має наступні характеристики:

- у більшості хворих розвивається через 30 років після інфікування внаслідок фатальної прогресії хронічного ГС у цироз печінки, хоча може розвиватися і без попереднього цирозу;
- персистуюче підвищення активності АлАТ, що відображає тривалу деструкцію гепатоцитів з подальшою патологічною регенерацією і переходом у цироз печінки, є важливим фактором розвитку HCV-асоційованої ГЦК;
- середній час розвитку гепатоми на тлі цирозу печінки складає 10 років;
- виявляється у старшому віці, близько 60 років (HBV-асоційована ГЦК розвивається на 10 років раніше);
- більшість випадків HCV-асоційованої ГЦК виявляється при прогресуючій патології печінки (цироз печінки або прецироти чні зміни), у той час як HBV-асоційована ГЦК іноді розвивається при хронічному гепатиті низького ступеня активності і з відносно кращою функцією печінки;
- є фактори ризику, які «запускають» і прискорюють процес онкогенезу;
- постійними клінічними симптомами є субфебрилітет або висока гарячка (при розпаді пухлини), схуднення, біль у правому підребер'ї й правій половині живота, прогресуюче збільшення печінки;
- підвищення активності сироваткових АлАТ і АсАТ, а також суттєво вищі рівні лужної фосфатази і γ-глутамілтранспептидази;
- лейкоцитоз, збільшена ШОЕ, анемія;
- інструментальні методи дозволяють виявити наявність вогнищевих утворень;
- розрізняють малосимптомні й латентні форми.

Останніми роками з'явилися повідомлення про те, що індукована HCV доброякісна лімфопроліферація (унаслідок переважної тропності цього вірусу до В-лімфоцитів) у частини хворих на ХГС трансформується в злоякісну. Це підтверджується значною частотою розвитку В-клітинної неходжкінської лімфоми у хворих на ХГС (особливо за наявності змішаної кріоглобулінемії II типу) [Rasul I. et al., 1999] і даними про високу частоту виявлення HCV-інфекції серед хворих на неходжкінську лімфому, а також хворих на макроглобулінемію Вальденстрема, множинну мієлому та інші В-клітинні пухлини [De Rosa G. et al., 1997]. Ці дані свідчать про те, що роль HCV в канцерогенезі не обмежується ГЦК, а є дуже істотною в розвитку злоякісної лімфопроліферації. У підтвердження цьому наводиться випадок розвитку лімфоми шлунка і ГЦК у пацієнта з HCV-цирозом [Shapira M.Y. et al., 2001].

Відбір пацієнтів для підтвердження діагнозу ГЦК не уніфікований. Виявлення гіпо- і гіперехогенних вузлів при УЗД має насторожувати відносно ГЦК. Проте відомо, що близько половини вузлів діаметром менше 1 см не мають пухлинної природи [Bruix J. et al., 2001]. Крім того, якщо такий вузол є елементом справжньої ГЦК, існуючі діагностичні методи не дозволяють цього встановити.

З клінічної точки зору в цих випадках раціональним є повторне спостереження через кожні 3 міс., а при збільшенні розмірів вузла діаметром понад 1 см – застосування додаткових методів діагностики. З іншого боку, відсутність росту вузла протягом тривалого періоду спостереження не виключає його злоякісної природи, оскільки для збільшення розмірів ранньої ГЦК іноді необхідно більше 1 року [Пасечников В.Д., Чуков С.З., 2002].

Якщо діаметр вузла не перевищує 2 см, рекомендується біопсія печінки, оскільки в цих випадках УЗД і визначення рівня а-ФП недостатньо точні для розмежування ГЦК і доброякісних пухлин [Tu Zhenxing et al., 2002]. Точність морфологічної діагностики підвищується при одночасному проведенні цитологічного і гістологічних досліджень. Щоправда, біопсія печінки небезпечна передусім через ризик пухлинної дисемінації. Так звані підшкірні імплантаційні метастази спостерігаються приблизно в 2-3 % випадків [Bru C. et al., 1999; Lachaux A. et al., 2005]. До того ж, така операція, виконана за допомогою товстої голки, пов'язана з високою небезпекою кровотечі, зва-

жаючи на гіперваскулярну природу новоутворення. Натомість негативний результат біопсії, здійсненої за допомогою тонкої голки, не може бути вирішальним [Wawrzynowicz-Syczewska M., 2008]. У зв'язку з цим доцільність застосування пункційного дослідження досі обговорюється.

При пухлині діаметром більше 2 см УЗД й інші методи інструментального візуального дослідження, такі як КТ, МРТ, дозволяють з упевненістю діагностувати ГЦК без проведення біопсії [Bruix J. et al., 2001]. При виявленні підвищення вмісту α-ФП більш ніж 20 МО/мл у крові пацієнтів із спочатку нормальним його рівнем і при негативних результатах УЗД виправдано проведення трифазної КТ для виключення ГЦК. У більшості випадків результати такого дослідження виявляються негативними, але постійне підвищення концентрації α-ФП вимагає включити пацієнта в групу високого ризику розвитку пухлини.

Крім α-ФП апробуються й інші пухлинні маркери. Так, злоякісно переродженими гепатоцитами продукується карбоксипротромбін (вперше описаний в 1984 р. у хворих на ГЦК). При вимірюванні радіоімунними методами рівень зазначеного маркера був підвищений (середнє значення 900 нг/мл) у 91 % із 76 хворих на ГЦК [Attali R. et al., 1997]. Кореляції між α-ФП і карбоксипротромбіном немає, що не дивно, оскільки секреція α-ФП у пацієнтів з ГЦК спричинена реактивацією експресії фетального антигену, а секреція карбоксипротромбіну обумовлена набутим посттрансляційним дефектом утворення білка [Chan C.Y. et al., 2001].

Підвищення концентрації карбоксипротромбіну понад 100 нг/мл (ELISA) украй підозріле стосовно розвитку ГЦК або рецидиву пухлини. Припускають, що специфічність тесту на карбоксипротромбін вища, ніж аналізу на α-ФП, оскільки підвищення концентрації карбоксипротромбіну понад 100 МО/мл спостерігається менш ніж у 5 % хворих з незлоякісними захворюваннями печінки. У поєднанні з аналізом на α-ФП впровадження тесту на карбоксипротромбін може підвищити чутливість лабораторної діагностики [Weitz I.C., Liebman H.A., 2003].

Ще одним лабораторним онкомаркером може бути α-L-флюкозидаза. Це лізосомний фермент, який є у всіх клітинах ссавців. Кон-

центрація цього ферменту може підвищуватися в сироватці крові хворих на ГЦК. Причина такого підвищення невідома. Специфічність зазначеного тесту для пацієнтів з ГЦК європейського походження, тобто з регіонів низького ризику, досягає 90 %, а чутливість – 75 % [Майер К.-П., 2004].

Досі тривають пошуки чутливіших і специфічніших маркерів ГЦК, які замінили б α-ФП у сумнівних випадках. Таким маркером могла б бути фракція L3 α-ФП, специфічна для ГЦК. Однак техніка виявлення цього маркера надто трудомістка і недоступна для комерційних тест-систем. Як наслідок – виявлення фракції L3 α-ФП не знайшло практичного використання. Іншими серологічними маркерами ГЦК, пропонованими різними дослідницькими колективами, є білок, індукований за нестачі вітаміну К, та антитіла до антигену р53 (anty-p53) ГЦК. Проте жоден зазначений тест не знайшов такого широкого застосування, як α-ФП [Madalinski K. і in., 2005; Wawrzynowicz-Syczewska M., 2008].

На пізній стадії хвороби результати УЗД достатні для діагностики, і немає потреби додаткового обстеження. При виборі лікування стадію хвороби можна діагностувати за допомогою УЗД або спіральної КТ. У пацієнтів без цирозу печінки зазвичай ГЦК виявляється пізно, з обсіменінням очеревини й порушенням функції печінки.

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ РАК ПЕЧІНКИ

Донедавна хворі на ПРП вважались приреченими. Однак, завдяки досягненням хірургічної техніки, розвитку анестезіології та реаніматології, впровадженню нових лікарських засобів (зокрема, ефективних хіміопрепаратів), з'явилась реальна можливість успішного лікування. Передусім це стосується широкого впровадження радикальних хірургічних методів. На сьогодні існують практично два методи радикального хірургічного лікування ПРП: а) повне видалення печінки з її заміщенням органом донора – ортотопна гомотрансплантація і б) резекція печінки. Вибір методу залежить від багатьох чинників, основними з яких є форма росту пухлини і ступінь її поширення.

Великі пухлини печінки у хворих із цирозом за відсутності віддалених метастазів є показанням для трансплантації органа [Tsuzuki T. et al., 1990; Penn I., 1991; Colombo M., 1997]. Figueroas J. et al. (1997) порівняли результати виживання пацієнтів після трансплантації печінки з приводу цирозу та цирозу-раку. Рецидив захворювання спостерігали лише у другій групі – у 8 % хворих, 5-річне виживання пацієнтів першої та другої груп становило 63 та 68 % відповідно. Аналіз результатів післяопераційної летальності після трансплантації печінки у пацієнтів із цирозом і цирозом-раком печінки засвідчує однаково несприятливий прогноз.

Деякі автори пропонують виконувати трансплантацію печінки у хворих на цироз вже при наявності малих пухлин [Tsuzuki T. et al., 1990]. Для запобігання рецидиву раку після пересадки печінки пропонують попередньо застосовувати трансартеріальну хіміоемболізацію та черезшкірну алкоголізацію ГЦР. Результати такого комбінованого лікування засвідчили відсутність рецидивів протягом 41 міс. у 77 % хворих [Hesse U.J. et al., 1997].

Не менш важливою і невирішеною у правовому аспекті залишається проблема отримання і збереження життєздатного трансплантата печінки. В розвинутих країнах Західної Європи і США операція гепатогомотрансплантації в останнє десятиріччя набула широкого застосування (рахунок йде на сотні операцій щорічно) і привертає особливу зацікавленість, оскільки дає реальний шанс на видужання. Однак показання до ортотопної трансплантації печінки повинні бути

суворо обґрунтованими і виваженими, адже кількість донорських органів є обмеженою. Перші результати цієї операції, яка здійснювалась, зокрема, при поширених стадіях пухлини, виявились невтішними. П'ятирічна тривалість життя спостерігалась лише у 10-20 % прооперованих, а частота рецидивів досягала 90 %. У той же час у групі хворих з поодинокими пухлинами печінки, розміри яких не перевищували 3-5 см, а також у пацієнтів, в яких спостерігали не більше 3 вогнищ пухлини менше 3 см, після ортотопної трансплантації печінки п'ятирічне виживання склало близько 75 %. Важливу проблему, пов'язану з трансплантацією печінки, створюють приховані метастази, які не були діагностовані до операції. Для зменшення ризику рецидиву ПРП після операції доцільне додаткове проведення хіміотерапії. Перші результати таких підходів можна вважати успішними. Так, при проведенні до- і післяопераційної системної хіміотерапії доксорубіцином п'ятирічне виживання хворих без рецидиву пухлини склало 49 %. Ці результати можна вважати особливо сприятливими, оскільки 11 з 20 осіб мали IV стадію хвороби [Kawai S. et al., 2002; Llovet J.M. et al., 2004; Tsai J. et al., 2007].

Принцип хірургічного лікування ПРП полягає, як відомо, у видаленні пухлини в межах здорових тканин. Численними експериментальними і клінічними дослідженнями доведена можливість видалення до 80 % тканини печінки без завдання суттєвої шкоди для її функції. Це дозволяє розширити можливості резекції печінки при локалізованих формах ПРП. У пацієнтів, які мають пухлини невеликих розмірів без супутньої патології печінки, п'ятирічна тривалість життя складає коло 85 %. Найбільшого поширення набули гемігепатектомія та лобектомія. Слід, однак, підкреслити, що процент резектабельності при ПРП залишається досить низьким і назагал не перевищує 10-15 %. До факторів, що обмежують можливості резекції печінки, належить наявність віддалених метастазів і метастазів у лімфатичні вузли воріт печінки. У середньому п'ятирічне виживання після резекції печінки складає 20 %, а загальний рівень виживання – 10 %.

І все ж, найбільш поширеним методом радикального лікування злоякісних пухлин печінки, зокрема її первинного раку, залишається резекція [Starzl T.H., Iwatsuki S., 1998]. Завдяки широкому впровадженню в практику програм скринінгу раку печінки та використанню

сучасних високоінформативних методів діагностики значно зросло виявлення злоякісних пухлин печінки на ранніх стадіях захворювання, що сприяло підвищенню їх резектабельності. Сучасні дослідники повідомляють про операбельність 31,0-80,5 % хворих на злоякісні пухлини печінки [Tsuzuki T. et al., 1990; Franco D., Smadja C., 1992; Nagasue N. et al., 1996; Nagorney D. et al., 1999]. Вивчення результатів оперативного лікування ПРП підтвердило перевагу анатомічної резекції печінки, зокрема великої (більш ніж два сегменти) резекції, над іншими типами операції [Franco D., Smadja C., 1992; Starzl T.H., Iwatsuki S., 1998; Nagorney D., 1999]. Незважаючи на великий об'єм втручання, післяопераційну летальність вдалося знизити до 6,6-9,2 % [Tsuzuki T. et al., 1990; Franco D., Smadja C., 1992; Nagasue N. et al., 1996; Nagorney D. et al., 1999].

Факторами, які сприяють успішному хірургічному лікуванню ПРП, є молодий вік і задовільний стан хворого. Цироз печінки не є протипоказанням до операції, за винятком хворих у стадії С за Child-Pugh. При ретельному відборі хворих для радикального лікування від ПРП 3-5-річне виживання складає 38-58 % та 18-39 % відповідно [Franco D., Smadja C., 1992; Nagasue N. et al., 1996; Couinaud C., 1997; Nomali T. et al., 1997; Tani M. et al., 1997]. Але навіть за виживання хворого після операції надалі часто спостерігаються рецидиви пухлини в трансплантаті і метастази, чому сприяє імуносупресивна терапія, що проводиться після трансплантації.

Прогноз залежить від багатьох чинників: типу пухлини, кількості вогнищ, їх розмірів, ускладнень, метастазування, наявності цирозу печінки та ін. [Franco D., Smadja C., 1992; Tani M. et al., 1997].

Одним з важливих чинників, які впливають на результати лікування при ПРП, залишається супутній або «фоновий» цироз печінки та його ускладнення – кровотеча з варикозних вен стравоходу, асцит, печінкова недостатність [Franco D., Smadja C., 1992; Nagorney D. et al., 1999]. Аналіз 5-річного (1985-1990 рр.) дослідження результатів радикального лікування ГЦК на фоні цирозу печінки 222 хворих із 9 онкологічних центрів Європи показав, що основним чинником, який спричиняє високу післяопераційну летальність (18,5 %), є печінкова недостатність, зумовлена прогресуванням цирозу печінки та його ускладненнями. Сприятливим був прогноз у хворих із компенсова-

ною функцією печінки, а також з інкапсульованими злоякісними пухлинами [Franco D., Smadja C., 1992]. Японські хірурги рекомендують виконувати об'ємні резекції печінки з пухлиною у хворих із цирозом в стадії А (класифікація C.G. Child) і лише сегментектомії – в стадії В. У пацієнтів із цирозом печінки в стадії С резекцію печінки з приводу ГЦК не проводили [Nagasue N. et al., 1996]. Результати лікування 262 хворих, оперованих з приводу ГЦК в Японії, також підтвердили велику залежність виживання від функціонального стану печінки. До негативних чинників, які впливають на результат операції, автори відносять наявність множинних пухлин великих розмірів, відстань, меншу 1 см від маргінального краю печінки до пухлини, та цироз печінки в стадії С [Nomali T. et al., 1997].

Незважаючи на використання високоінформативних діагностичних програм ПРП і ретельний відбір хворих для радикального лікування, однією з тяжких проблем залишається висока частота рецидиву пухлин. До найважливіших чинників, що асоціювались із високим ризиком появи рецидивних пухлин печінки, вони віднесли множинність вузлів ГЦК, гістологічний висновок про пухлину, наявність антитіл до HCV. Серед 83 хворих, оперованих з причини ГЦК, рецидив захворювання через 3 роки спостерігали у 71,6 % [Ikeda K. et al., 1993].

Важливу роль при виконанні операцій з приводу ПРП відіграє використання сучасних технологій. Так, багато хірургів відзначають високу ефективність застосування ультразвукового хірургічного аспіратора при резекції печінки, що дає шанс виконати операцію практично без крововтрати [Hodgson W. et al., 1992].

Японська Liver Cancer Study Group провела порівняльний аналіз результатів резекційного лікування т.з. малого раку печінки (діаметром до 2,0 см). Через 5 років після резекції солітарної пухлини всі хворі залишалися живими, тоді як при множинних пухлинах такого ж розміру виживання складало лише 37,5 % [Yokoi H. et al., 1992].

Неанатомічні та паліативні резекції печінки (при наявності атипових клітин у маргінальному зрізі, залишених метастазах тощо) в лікуванні ГЦК є малоефективними та супроводжуються високою летальністю [Nagasue N. et al., 1996].

Хіміотерапія. Лікування при ПРП є складним завданням. Як було сказано, лише у 10-15 % хворих на час встановлення діагнозу мож-

лива радикальна операція. Іншим показане консервативне лікування. Одним з таких методів є хіміотерапія, яка в останні два десятиріччя отримала значний розвиток і поширення. З усіх існуючих методів хіміотерапії найефективнішою виявилась регіональна хіміотерапія нерезектабельних пухлин печінки. Перевага її полягає у тому, що введені цитостатики діють безпосередньо на патологічне вогнище. При цьому досягається максимально-локальна концентрація хіміопрепаратів і відповідно зменшуються побічні негативні ефекти та загальна інтоксикація організму. Для досягнення високої концентрації цитостатиків у пухлині печінки використовують низку методів селективної інфузії.

Розрізняють декілька методів регіонарної ендоваскулярної хіміотерапії нерезектабельного раку печінки (первинного або метастатичного):

- хіміоінфузія печінкової артерії (ХІПА) – створює короткочасну високу концентрацію хіміопрепарату в пухлині з одночасним зниженням системної токсичності;
- хіміоемболізація печінкової артерії (ХЕПА) – створює пролонговану високу концентрацію хіміопрепарату та ефект ішемії пухлини;
- хіміоемболізація ворітної вени (ХЕВВ) – використовується як доповнення до ХЕПА, підсилюючи протипухлинний ефект [Nagasue N., 1999].

Однією з цих методик (ХІПА) є внутрішньоартеріальне введення хіміопрепаратів шляхом катетеризації печінкової артерії ретроградно через праву шлунково-сальникову артерію. Зазначена методика дозволяє здійснити багаторазові й тривалі введення хіміопрепаратів у печінкову артерію і тому використовується найчастіше. Так, хіміоінфузія в печінкову артерію була проведена у 49 хворих [Гранов А.М., 1997]. У 8 хворих діагностовано ПРП, у 41 – метастатичний рак печінки. Курсова доза для 5-фторурацилу становила 6-10 г, фторафуру – 14-24 г, доксорубіцину – 100-150 мг. Всього проведено 206 курсів. Часткову відповідь на лікування і стабілізацію процесу відзначено у 35 % хворих.

Внутрішньопортальна регіонарна інфузійна хіміотерапія (ХЕВВ) здійснюється через реканалізовану пупкову вену. Вона за своєю ефективністю не поступається внутрішньоартеріальній, оскільки, по-пер-

ше, в пухлинах печінки часто спостерігається сітка портальних судин і, по-друге, в паренхімі печінки частота портальної крові «шунтується» до синусоїдів через артеріопортальні зв'язки.

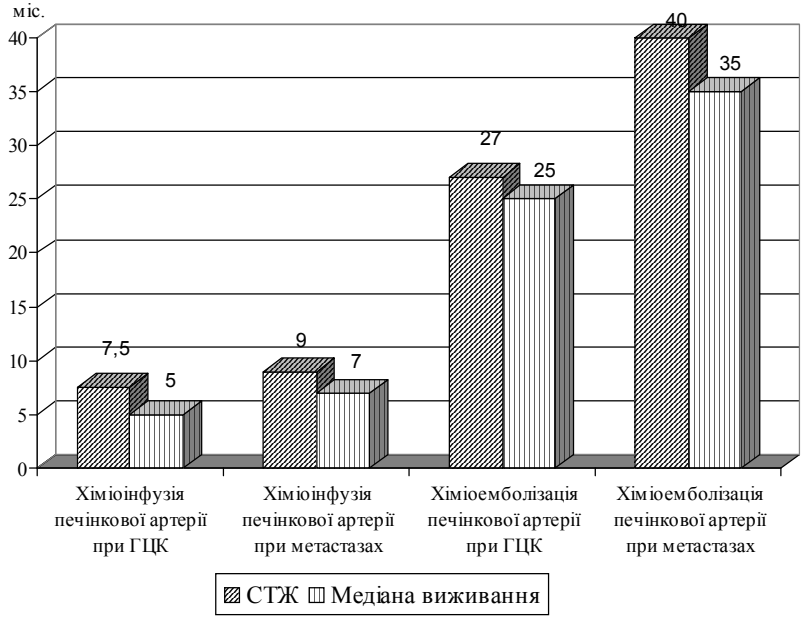
Подвійне кровопостачання паренхіми печінки (2/3 з ворітної вени і 1/3 з печінкової артерії) і переважно артеріальне кровопостачання пухлин печінки дозволяють використовувати для лікування ПРП метод хіміоемболізації печінкової артерії і ворітної вени (ХЕПА та ХЕВВ). Розчинений у гідрофобному носії (частіше ліпіодол або етіотраст) хіміопрепарат (доксорубіцин, мітоміцин С та ін.) вводиться безпосередньо в печінкову артерію чи ворітну вену. Таким чином досягається адресний вплив на пухлину завдяки селективному накопиченню ліпіодолу і, відповідно, протипухлинного препарату. При цьому спостерігається ішемія пухлини, а завдяки сповільненому кровоплину тривалість дії цитостатиків збільшується [Pelletier G. et al., 2008]. За даними Гранова А.М. (1997), хіміоемболізація печінкової артерії використана у 120 хворих на нерезектабельний ПРП (39 хворих) і метастатичний рак печінки (81 хворий). Вводився доксорубіцин у дозі 40-100 мг або діоксадет – 10-30 мг. Здійснено декілька курсів хіміотерапії. Середня тривалість життя хворих становила при ПРП (24,3±14,6) міс., при метастатичному раку печінки – (14,2±4,3) міс. Комбінована хіміоемболізація печінкової артерії і ворітної вени проведена у 80 хворих (21 хворого на ПРП і 59 – на метастатичний рак печінки). Повний регрес пухлини отримано у 3 (4 %) хворих, частковий – у 32 (40 %), стабілізацію – у 34 (42 %), прогресування – в 11 (14 %). Тривалість життя склала від 16 до 38 міс.

У дослідженні, присвяченому хіміоемболізації печінкової артерії з використанням емульсії йодованого масла і цисплатину у 132 хворих на ПРП [Ngan H. et al., 1996], показана залежність результатів лікування від розмірів пухлини. Хіміоемболізація повторювалась кожні 1,5-3 міс. (від 1 до 18 сеансів). Зменшення розмірів пухлини відзначено у 55 з 76 хворих з пухлинами <9 см, у 17 з 42 хворих з пухлинами величиною від 9 до 18 см і у 2 з 14 хворих з величиною пухлини понад 18 см. Середня тривалість життя склала 26 міс. при регресії пухлини в результаті лікування і 5 міс. – за відсутності ефекту. Таким чином, розміри пухлини на момент хіміоемболізації впливають на результати лікування і виживання.

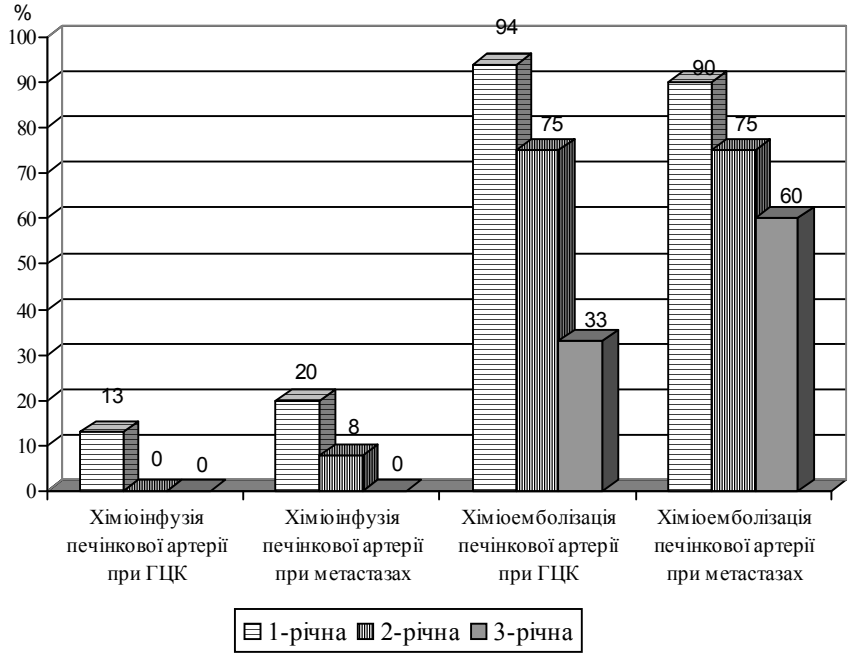
Великий клінічний досвід (понад 800 хворих) застосування ХІПА і ХЕПА в лікуванні первинного та метастатичного раку печінки накопичено в Центральному науково-дослідному рентгенорадіологічному інституті МЗ РФ [Таразов П.Г., 2004].

На малюнку 17 представлені порівняльні результати лікування метастатичного та гепатоцелюлярного раку печінки. Переконливо доведено, що середня тривалість життя (СТЖ) і медіана виживання в обох групах хворих у 4-5 разів була більшою при застосуванні хіміоемболізації печінкової артерії порівняно з хіміоінфузією.

Така ж закономірність відзначена і при аналізі 3-річного виживання хворих на первинний і метастатичний рак печінки (мал. 18). Після хіміоемболізації печінкової артерії 3-річний строк пережили 33 % хворих на ПРП і 60 % – на метастатичний рак печінки, у той час як після хіміоінфузії печінкової артерії 3-річний строк не пережив ніхто [Таразов П.Г., 2004].



Мал. 17. **Результати середньої тривалості життя і медіани виживання (міс.) при гепатоцелюлярному і метастатичному раку печінки за різних методів лікування.**



Мал. 18. **Результати виживання при гепатоцелюлярному і метастатичному раку печінки за різних методів лікування.**

Для внутрішньоартеріального введення цитостатиків при лікуванні раку печінки застосовують також біодеградуючі мікросфери. Таким чином вводять 5-фторурацил, кормустин, мітоміцин С, нітрозосечовину, доксорубіцин, цисплатин.

Крім перелічених препаратів для регіонарної терапії застосовують екзотичні для онкології речовини, наприклад 96 % етанол. Дози етанолу, що використовуються при ПРП, коливаються у межах 6-165 мл. Ефективність такого лікування, особливо при невеликих пухлинах печінки, не поступається доксорубіцину та іншим цитостатикам, однак не усі дослідники поділяють цю думку [Koda M. et al., 2004].

Порівняно лікувальну ефективність черезкатетерної артеріальної хіміоемболізації і черезшкірної етанолової інфузії при ПРП [Florio F. et al., 1997]. Простежено 260 хворих, у 156 з них проведено від 1 до 6

сеансів хіміоемболізації з інтервалом 3 міс. і у 33 хворих виконувались черезшкірні ін'єкції етаному в печінку. Решта 71 хворий отримував симптоматичну терапію. Доведено, що артеріальна хіміоемболізація є методом вибору при первинно-множинному ПРП, а тривалість життя залежала від кількості пухлинних вузлів. Навіть за наявності поодинокого вузла в печінці артеріальна хіміоемболізація виявилась ефективнішою порівняно з черезшкірними ін'єкціями етанолу [Vetter D. et al., 2001].

Узагальнюючи відомості літератури про значення системної внутрішньовенної хіміотерапії при ПРП, слід наголосити, що суттєвого збільшення тривалості життя при цьому методі лікування не отримано. Однак приблизно у 10-20 % хворих спостерігали покращення самопочуття і загального стану організму [Kotoh K. et al., 2004].

На основі лікування 600 хворих на злоякісні пухлини печінки А.М. Гранов (1997) дійшов висновку, що результати регіональної хіміоемболізації були достовірно кращими, ніж при використанні системної внутрішньовенної хіміотерапії, а одночасна хіміоемболізація печінкової артерії і ворітної вени є найефективнішим із сучасних методів лікування нерезектабельного раку печінки.

Обнадійливі результати в лікуванні хворих на первинний і метастатичний рак печінки отримані від застосування гіпертермії у поєднанні з променевою або хіміотерапією. Nagata Y. і співавт. (1990) наводять результати лікування 108 хворих, з них у 83 діагностовано ПРП. Гіпертермія здійснювалась на апараті об'ємного прогрівання з частотою 8 МГц при потужності від 800 до 1300 Вт протягом 40 хв двічі на тиждень, всього 8 разів. У 67 хворих вимірювали температуру пухлини під час лікування, у 41 з них була ГЦК, у 6 – холангіокарцинома.

Середня максимальна температура пухлини сягала понад 42 °С при дифузному ПРП і метастазах у печінку і менше 41,5 °С – при вузлуватій формі ПРП. Із 41 хворого на ПРП у 9 проведена емболізація печінкової артерії частинками желатинової губки. В результаті у 2 хворих отримана повна регресія пухлини, в 1 – часткова і у 6 – ефекту не було. У 7 хворих використана променева терапія (разова доза 1,8 Гр, 5 разів на тиждень, сумарна вогнищева доза – від 50 до 60 Гр). У 6 хворих настала повна регресія, в 1 – без ефекту. У 25 випадках

гіпертермію комбінували з хіміотерапією. Доксорубіцин у дозі 20 мг вводили внутрішньовенно перед кожним сеансом гіпертермії. У 5 хворих настала повна регресія, у 2 – часткова, у 14 – не було ефекту і у 4 – прогресування процесу. Автори дійшли висновку, що середня температура пухлини під час сеансу гіпертермії при ГЦК була нижчою, ніж при метастатичних пухлинах. Це пояснюється кращою васкуляризацією первинних пухлин печінки і, як результат, більшим охолоджуючим ефектом кровоплину. Рекомендується проведення артеріальної емболізації перед гіпертермією, як засіб зниження печінкового кровоплину і підсилення температурного впливу.

В іншому дослідженні [Dudarev V.S. et al., 1997] оцінені результати хіміоемболізації в комбінації з локальною гіпертермією у 36 хворих на неоперабельний первинний і метастатичний рак печінки. На початку здійснювалась хіміоемболізація печінкової артерії масляно-адріаміциновою емульсією, а потім у 23 (63,9 %) хворих проведено сеанс локальної гіпертермії протягом 60 хв при температурі в пухлині 40-41 °С. Кількість проведених емболізацій у кожного хворого коливалась від 1 до 5 (в середньому 2 процедури з інтервалом 1,5-4 міс.). Відповідь пухлини на лікування і симптоматичний ефект отримано у 30 (83,3 %) хворих: у 20 (86,9 %), які отримали комбіноване лікування, і у 10 (76,9 %) хворих, в яких проведена хіміоемболізація. Повна і часткова ремісія досягнута відповідно у 50, 56,4 і 38,5 % випадків. З групи хворих, які отримували комбіноване лікування, жили понад 1 рік 60 %, після хіміоемболізації – 41 %. Автори стверджують, що хіміоемболізація в комбінації з локальною гіпертермією ефективна в лікуванні злоякісних пухлин печінки.

Променева терапія, як самостійний метод лікування нерезектабельного ПРП, застосовується дуже рідко. Як правило, опромінення печінки здійснюється з одного поля за допомогою дистанційної гамма-терапевтичної установки в режимі дрібного фракціонування дози по 2 Гр. Сумарна вогнищева доза становить 55-60 Гр.

Дещо частіше використовується теле-гамма-терапія в комбінації із системною поліхіміотерапією. Таке лікування може здійснюватись у різних варіантах: 1) одночасне призначення хіміо- і променевої терапії; 2) променева терапія з наступною хіміотерапією; 3) хіміотерапія з наступним опроміненням печінки. Позитивний момент першого

варіанту лікування полягає в тому, що при ньому досягається максимальне знешкодження ракових клітин у первинному вогнищі та за його межами. Однак при цьому збільшується токсичний вплив на кістковий мозок і частота ускладнень. На наш погляд, доцільніше застосування другої методики, оскільки руйнування пухлин печінки за допомогою променевої терапії відбувається вже на першому етапі лікування, а після 6-10 сеансів опромінення у більшості хворих зникає біль.

Виходячи з результатів обстеження пацієнтів, нами апробовано схему консервативного лікування хворих на ПРП, яка включає хіміопроменевий метод та інтерферонотерапію. Як відомо, методика регіонарної хіміотерапії (хіміоемболізація, внутрішньоартеріальна інфузія) є провідною в консервативному лікуванні при первинному і метастатичному раку печінки. Однак вона має низку протипоказань: наявність асциту, жовтяниці, масивне (понад 90 %) ураження паренхіми органа.

У 10 хворих застосували системну внутрішньовенну поліхіміотерапію так: доксорубіцин по 30-40 мг/м^2, 5-фторурацил по 500 мг/м^2, циклофосфамід по 400 мг/м^2 у 1-й і 8-й дні. Цикли повторювали через 4 тиж.

Паралельно з поліхіміотерапією та променевою терапією проводили імунотерапію лафероном, що є першим вітчизняним рекомбінантним α-2b інтерфероном. Лаферон вводили по 3 млн МО внутрішньом'язово через день протягом одного місяця. Повторні цикли проводили через 2 міс. З виявлених негативних побічних ефектів слід відзначити гіпертермічну реакцію, яка спостерігалась у 6 з 22 хворих, які отримували лаферонотерапію.

Променеву терапію і лаферон разом отримали 12 хворих на ПРП (у т.ч. 5 у комбінації з хіміотерапією), на дистанційній гамма-терапевтичній установці «РОКУС» (табл. 16). Опромінення печінки здійснювали з одного поля в режимі дрібного фракціонування дози по 2 Гр, сумарна вогнищева доза становить 55-60 Гр.

Середня тривалість життя після проведеного хіміопроменевого лікування та лаферонотерапії в поєднанні виявилась на 5-7 міс. більшою порівняно із симптоматичним лікуванням ($p<0,001$).

Дещо гіршими були також результати специфічного лікування 28 хворих на ПРП, які в минулі роки перебували в клініці та отримували лише поліхіміотерапію (12), променеву терапію (9) або ці засоби в поєднанні (7); однак різниця несуттєва ($p>0,05$).

Таблиця 16

Результати застосування різного лікування хворих на ПРП (M±m)

Метод лікування	Кількість хворих	Середня тривалість життя від початку апробованого лікування, міс.
Поліхіміотерапія + лаферонотерапія	10	19,5±6,2
Променева терапія + лаферонотерапія	7	20,7±4,7
Променева терапія+поліхіміотерапія+ лаферонотерапія	5	21,3±5,1
Симптоматична терапія	13	14,2±4,3
Поліхіміотерапія	12	14,3±3,8
Променева терапія	9	16,1±4,5
Променева терапія + поліхіміотерапія	7	17,6±3,2

Узагальнюючи результати досліджень, можна констатувати, що гепатоканцерогенез за участю HBV і HCV, очевидно, ініціюється поєднаним впливом низки факторів (перш за все алкоголю), що викликають пошкодження паренхіми печінки. Основним етіологічним чинником у розвитку ПРП все ж таки залишається багаторічна персистенція вірусів гепатитів В і С у гепатоцитах, яка з плином часу призводить до їх злоякісної трансформації. Впровадження у комплексне консервативне лікування хворих на ПРП інтерферонотерапії (зокрема лаферону) дало змогу покращити безпосередні та віддалені результати, що, вірогідно, пов'язане з противірусною, антипроліферативною та імуномодулювальною дією α-інтерферонів.

ПРОФІЛАКТИКА ПЕРВИННОГО РАКУ ПЕЧІНКИ

Оскільки основними етіологічними чинниками ПРП все ж таки залишаються HBV і HCV, первинна профілактика раку печінки зводиться передусім до боротьби з цими інфекціями, що супроводжуватиметься й суттєвим зменшенням захворюваності на ПРП. Несприятливий прогноз ПРП (особливо в стадії клінічних проявів) зумовлює актуальність його профілактики.

З моменту розробки і застосування вакцин проти HBV (спочатку плазматичної – 1982 р., а потім генно-інженерної – 1986 р.) минуло небагато часу. Однак вже на сьогодні досягнуті значні успіхи у багатьох країнах Європи і США та деяких країнах Азії й Африки, в яких були реалізовані широкі програми вакцинопрофілактики. Перші позитивні результати були отримані в Гамбії (Африка), де, починаючи з 1986 р., протягом 4 років була відібрана і провакцинована велика група дітей (понад 124 тис. осіб), половина з яких поряд із звичайним щепленням (кір, дифтерія, БЦЖ, поліомієліт) була щеплена і проти ГВ. За даними Національного центру реєстрації раку, в цій групі не зареєстровано жодного випадку ХГВ і ПРП, у той час як у групі порівняння захворюваність залишалась зазвичай високою [Viviani V., 1997]. На Тайвані після початку масової вакцинації у 1984 р. різко зменшилась частота не лише носіїв вірусу гепатиту В, але й удвічі знизилася кількість хворих на ПРП [Chang M.H., Chen D.S., 1999]. Крім того, дослідження показали, що через 6-12 років після початку вакцинації в групі дітей віком від 6 до 14 років значно зменшилось і співвідношення між кількістю хлопчиків і дівчаток, які захворіли на ПРП. Так, якщо у 1981-1984 рр. (до початку вакцинації) число хлопчиків, хворих на ПРП, у 4,5 разу перевищувало число хворих дівчаток, то у 1990-1996 рр. – лише в 1,9 разу [Chang M.H., 2000].

Зниження рівня захворюваності на ХГВ і ПРП після початку вакцинопрофілактики відзначено також у Китаї і Таїланді, і є всі підстави вважати, що вже в найближче десятиріччя з'являться нові втішні дані про можливість профілактики ПРП шляхом щеплення проти гепатиту В у країнах, де здійснюється широкомасштабна вакцинація.

Враховуючи відсутність специфічної імунопрофілактики ХГС, що закономірно унеможливлює й високоефективну профілактику ПРП, асоційованого з ХГС, важливе значення мають інші неспецифічні способи запобігання інфікуванню HCV: максимальне використання медичних і лабораторних інструментів одноразового використання; суворе дотримання режимів достерилізаційної обробки і стерилізації колючого й ріжучого інструментарію; недопощення до донорства осіб, які мають клінічні та лабораторні ознаки патології печінки (у т.ч. маркери гепатиту С); боротьба з наркоманією; санітарно-освітня робота, спрямована передусім на дотримання сексуальної гігієни, здорового способу життя тощо.

Інший важливий аспект – максимально рання противірусна терапія хворих на гепатити В і С, оскільки пригнічення реплікації вірусів гепатиту і ремісія захворювання печінки значною мірою знижують ризик розвитку ГЦК. Відтак раннє та ефективне лікування усіх форм хронічної патології печінки є обов'язковим напрямком первинної профілактики ПРП. Основним препаратом, ефективність якого доведена, є α-інтерферон, особливо рекомбінантні інтерферони (інтрон, лаферон, лаферобіон) і пегільовані препарати. Важливо, що інтерферони володіють не тільки противірусним, але й протипухлинним ефектом. Успішно застосовують також індуктори ендогенного інтерфероноутворення (неовір, циклоферон, аміксин, імунофан). Результати останніх досліджень показали, що навіть за відсутності позитивної відповіді на терапію (нормалізація рівня амінотрансфераз і елімінація РНК HCV) у хворих, які отримували α-інтерферон, ПРП розвивався рідше. Відомо також, що у хворих на ХГС без ознак цирозу печінки або з наявністю цирозу класу А за Чайдом-Пью α-інтерферон знижує частоту ГЦК на 50 % [Скрипник І.М., Маслова Г.С., 2008].

Протягом останніх 5 років ми спостерігали за 150 пацієнтами з ХГВ і ХГС. Усі вони були ліковані препаратами інтерферонів чи їх індукторами. У групу спостереження увійшли лише ті хворі, в яких після терапії не вдалося досягти елімінації вірусів з організму, а лише перевести інфекцію в нереплікативну форму. За вказаний час спостереження у жодного з них не виявлено ПРП.

Особам із хронічною HBV-інфекцією необхідно двічі на рік проводити скринінгове обстеження з визначенням α-ФП в сироватці і/або ультрасонографію печінки [Lok A.S., McMahon B.J., 2001]. Од-

нак тривають суперечки про те, коли варто починати такий скринінг. До того ж він недостатньо досконалий, адже прогностична цінність визначення α-ФП не перевищує 9-30 % [Lok A.S., McMahon B.J., 2001].

Потрібно підкреслити, що і всі хворі з доброякісними пухлинами печінки повинні періодично обстежуватися через 3-6 міс. або хоч би 1 раз на рік з визначенням вмісту в сироватці крові білірубіну, активності АлАТ і АсАТ, лужної фосфатази, γ-глутамілтранспептидази, глутаматдегідрогенази і лактатдегідрогенази, α-ФП і раково-ембріонального антигена, а також проходити ультразвукове дослідження печінки та інших органів черевної порожнини. Проте великі компенсаторні можливості печінки на ранніх етапах росту пухлини зумовлюють збереження її функцій і неспроможність багатьох не тільки клінічних, але й біохімічних методів дослідження. Тому, розвиваючись на тлі хронічних захворювань печінки і жовчовивідних шляхів, рак органа тривалий час маскується їх симптомами.

Зважаючи на особливу роль у виникненні ПРП алкоголю й інших токсинів, а також деяких спадкових захворювань печінки (гемохроматозу та ін.), важливе значення у первинній профілактиці злоякісних новоутворень печінки належить відповідно виключенню гепатотоксичних речовин і своєчасному розпізнаванню генетично зумовленої патології та корекції спричинених нею порушень.

Вторинна профілактика раку печінки зводиться до запобігання рецидивам ГЦК. Використовують такі методи:

- внутрішньоартеріальне введення ліпіодолу, міченого радіоактивним йодом;
- пероральне приймання ациклічного ретиноїду поліпренової кислоти;
- застосування препаратів інтерферону;
- імунотерапія з використанням інтерлейкінів – передусім рекомбінантної форми інтерлейкіну-2 – ронколейкіну, який може заповнювати ендогенний дефіцит природного інтерлейкіну і відтворювати його імунопротективний та імунореставраційний ефекти [Ребенок Ж.О., 2009], або застосуванню автологічних лімфоцитів, активованих *ex vivo* інтерлейкіном-2, тощо [Копча В.С., Пришляк О.Я., 2008; Mchrotra P.T. et al., 2008].

Таким чином, використання сучасних досягнень імунопрофілактики гепатиту В, неспецифічних способів запобігання інфікуванню HBV, HDV і HCV, максимально ранньої противірусної терапії хворих на гепатити В і С, скринінгового лабораторного та інструментального обстеження осіб з групи ризику, а також виключення гепатотоксичних речовин і своєчасне розпізнавання генетично зумовленої патології та корекції спричинених нею порушень, у більшості випадків дає можливість уникнути захворювання на ПРП.

Література

1. Абдукадырова М.А. Прогностические маркеры хронизации вирусного гепатита С // Иммунология. – 2002. – № 1. – С. 47-50.

2. Абдурахманов Д.Т. Вирус гепатита В в патологии человека // Клиническая фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11, № 1. – С. 48-56.

3. Агзамова Г.С. Опыт лечения урсодеоксихолевой кислотой хронических токсических гепатитов // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 1. – С. 39-42.

4. Андриуца А.К., Фарбер Н.А., Вязов С.О. Клинические особенности сочетанного гепатита В+D // Итоги науки и техники, вирусология. – М., 1990. – Т. 22. – С. 93-94.

5. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 52 с.

6. Андрейчин М.А. Інфекційна захворюваність в Україні: ілюзії та реалії // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 1. – С. 4-7.

7. Андрейчин М.А., Рябоконь О.В. Вплив шкідливих факторів виробничого і невиробничого характеру на субпопуляційний склад лімфоцитів крові та вміст цитокінів у хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 3. – С. 19-24.

8. Афанасьев А.Ю. Клиническое значение оценки спектра и содержания анти-HCV при вирусном гепатите С острого и хронического течения: Автореф. дисс. ... к.мед.н. – Санкт-Петербург, 1998. – 21 с.

9. Бадья С.А. Прогностическое значение клинико-иммунологических показателей при вирусном гепатите С: Автореф. дисс. ... к.мед.н. – Санкт-Петербург, 2000. – 21 с.

10. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Оценка адаптационных возможностей и риск развития заболеваний. – М.: Медицина, 1997. – 208 с.

11. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь – вирусные гепатиты. – Изд. 2-е, переработанное и дополненное. – М.: Амипресс, 1999. – 304 с.

12. Баранова Т.И., Коваленко Р.И., Ноздрачев А.Д. Особенности иммунного статуса у людей с различной реактивностью вегетативной нервной системы на холодогипоксическое воздействие // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 78.

13. Безнощенко Г.Б., Сафонов А.Д., Ярков А.Н. Желтухи у беременных. – М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2004. – 74 с.

14. Блюм Х.Е. Гепатоцеллюлярная карцинома: современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 2. – С. 33-41.

15. Бойчук С.В., Мустафин Н.Г. Fas-рецептор и его роль при атопических заболеваниях // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 24-29.

16. Буеверов А.О. Мутации вируса гепатита В и их клиническое значение // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 4. – С. 7-12.

17. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение // Под ред. А.М. Вейна. – М., 2000. – 524 с.

18. Вибрані лекції з клінічної онкології / Бондар Г.В., Думанський Ю.В., Антіпова С.В. та ін. – Луганськ: ВАТ «Луганська обласна друкарня», 2009. – 560 с.

19. Вовк А.Д., Татьянко Н.В., Федорченко С.В., Ляшок О.В. Клініко-імунологічні аспекти вірусного гепатиту В // Інфекційні хвороби. – 1995. – № 1. – С. 17-20.

20. Вовк А.Д., Татьянко Н.В., Клименко Ж.Б. Клинические особенности вирусного гепатита С // Инфекции не знают границ: Материалы юбилейной конференции, посвященной 75-летию кафедры инфекционных болезней Харьковского института усовершенствования врачей. – Харьков, 1999. – С. 20-21.

21. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты. Этиология и клинико-эпидемиологические особенности // Лікування та діагностика. – 1997. – № 2. – С. 33-39.

22. Возианова Ж.И., Пшеничный Г.С., Голуб А.П. Особенности клинического течения гепатита С у взрослых // Инфекции не знают границ: Материалы юбилейной конференции, посвященной 75-летию кафедры инфекционных болезней Харьковского института усовершенствования врачей. – Харьков, 1999. – С. 22-23.

23. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч. Хронічні вірусні гепатити // Журнал практичного лікаря. – 2002. – № 6. – С. 7-14.

24. Волчкова Е.В., Алленов М.Н., Умбетова К.Т. и др. Сравнительная характеристика динамики регуляторных цитокинов у больных вирусными гепатитами А, В, С // Росс. журн. гепатол., гастроэнтерол., колопроктол. – 2001. – № 1, прилож. 12. – С. 7.

25. Вуд М.Э., Бонн П.А. Секреты гематологии и онкологии. – М: Бином, 1997. – 560 с.

26. Галимова С.Ф., Надинская М.Ю., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Новые данные о диагностике и течении фиброза печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 4. – С. 22-28.

27. Герасун Б. Вірусний гепатит / ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2009. – 260 с.

28. Господарський І.Я., Дрижак В.І. Кріоглобулінемія у хворих на цироз і первинний рак печінки // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 1. – С. 24-26.

29. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2008 году». – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009 г.

30. Гранов А.М. Интервенционная радиология в лечении первичного и метастатического рака печени // Интервенционная и диагностическая радиология в клинической онкологии. – М.: Медицина, 1997. – С. 147-169.

31. Гранов А.М., Тютин Л.А., Розенгауз Е.В. и др. Современные возможности лучевой диагностики рака печени // Вопр. онкологии. – 2008. – № 4, Т. 54. – С. 410-416.

32. Громашевська Л.Л. Особливості біохімічних досліджень при вірусних гепатитах В і С: минуле, теперішнє, майбутнє // Лабораторна діагностика. – 2001. – № 3. – С. 3-11.

33. Громашевська Л.Л., Пінський Л.Л. Порушення метаболічних процесів у позаклітинному матриксі, їх регуляції при розвитку фіброзу печінки: маркери його в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С // Лабораторна діагностика. – 2004. – № 4. – С. 3-10.

34. Гураль А.Л. Гепатит С: проблемы эпидемиологии // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 21-25.

35. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. и др. Повышение эффективности лабораторного контроля крови доноров на маркеры гепатитов В, С и ВИЧ-инфекции // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 3. – С. 26-32.

36. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А., Шагинян В.Р. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатита С // Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 31 березня – 1 квітня 2005 р., м. Харків. – Харків, 2005. – С. 69-70.

37. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Шагинян В.Р., Мартыненко А.Н. Специфическая иммунодиагностика в системе эпидемиологического надзора за гепатитом В // Лабораторная диагностика. – 1998. – № 1. – С. 35-38.

38. Гураль А.Л., Сергеєва Т.А., Марієвський В.Ф., Шагінян В.Р. Епідеміологічні аспекти проблеми хронічного гепатиту С в Україні // Хвороби печінки в практиці інфекціоніста: Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 26-27 квітня 2007 р., Донецьк. – С. 31-32.

39. Гусев Д.А. Клинико-лабораторная и морфологическая характеристика манифестных форм микст гепатита В+С у лиц молодого возраста: Автореф. дисс. … к.мед.н. – Санкт-Петербург, 2001. – 21 с.

40. Детлеф Ш. Фиброз печени: патогенез, диагностика, лечение // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2001. – № 4. – С. 72-74.

41. Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Буеверов А.О. Апоптоз клеток лимфоцитарного инфильтрата и клеток печени при хронических вирусных гепатитах // Успехи клин. иммунол. и аллергол. – М., 2002. – Т. 3. – С. 14-33.

42. Дмитриева Е.В., Москалева Е.Ю., Северин Е.С. Роль апоптоза в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С // РЖГГК. – 2003. – № 5. – С. 7-13.

43. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – 3-е изд., доп. – К.: ООО "Полиграф плюс", 2006. – 482 с.

44. Дранник Г.Н. Специфический приобретенный (адаптивный) иммунитет: созревание Т- и В-лимфоцитов, индукция толерантности, характеристика Т-лимфоцитов // Сучасні інфекції. – 2000. – № 3. – С. 96-107.

45. Дудина К.Р., Знойко О.О., Климова Е.А. и др. Острый гепатит С: аспекты диагностики и прогноза // Российский журнал гастоэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 2. – С. 47-50.

46. Дуева Л.А. Иммунологические аспекты клиники профессиональных бронхолегочных заболеваний // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 6. – С. 5-10.

47. Дьяченко А.А., Дьяченко А.Г. Гепатоцелюлярная карцинома и вирус гепатита С. // Онкология, 2001. – № 2. – С. 207-210.

48. Дьяченко А.А., Красовицкий З.И., Дьяченко А.Г. Продукция цитокинов при инфекции вирусом гепатита С // Сучасні інфекції. – 2001. – № 3. – С. 17-24.

49. Ешану В.С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых заболеваниях печени // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – № 5. – С. 11-16.

50. Жмуровская Л.С. Клинико-лабораторные и иммунологические особенности острых гепатитов В, С и манифестной формы микст-гепатитов В+С у инъекционных наркопотребителей: Автореф. дисс. … к.мед.н. – Минск, 2002. – 18 с.

51. Журкин А.Н. Клинико-биохимические и генетические факторы предрасположенности формирования хронического гепатита : Автореф. дисс. … д.мед.н. – Москва, 1990. – 38 с.

52. Зайцев И.А., Заплотная А.А. Вирусный гепатит В в вопросах и ответах. – Киев: ООО "Вольф", 2006. – 112 с.

53. Закиров И.Т. Клинико-эпидемиологические и патогенетические аспекты хронических вирусных гепатитов: Автореф. дисс. …. д.мед.н. – Санкт-Петербург, 2002. – 22 с.

54. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. // Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель, – М., 2004. – 120 с.

55. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ, 2007. – 500 с.

56. Ивашкин В.Т., Маммаев С.Н., Лукина Е.А. и др. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 3. – С. 24-29.

57. Игнатов В.А. Профиброгенные цитокины и их связь с маркерами фиброза у больных хроническим гепатитом // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2001. – № 3. – С. 59-61.

58. Исмаилова А.А. Оценка здоровья горнорабочих и молодых специалистов, осваивающих горные профессии // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 10. – С. 39-42.

59. Казмірчук В.Є., Мальцев Д.В. Імуно-нейроендокринна регуляція функцій організму: Метод. реком. – Київ, 2004. – 20 с.

60. Казьянин А.В., Фельдблюм И.В., Пленкина С.В. Характеристика очаговости при гепатите В на территории Перми // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 1. – С. 31-35.

61. Кандабарова О.Б. Эпидемиологическая ситуация по гепатиту В в Ростовской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 4. – С. 11-14.

62. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 11. – С. 21-32.

63. Кашуба Э.А., Дроздова Т.Г., Орлов М.Д. К вопросу о едином механизме патогенеза инфекционных заболеваний // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 110.

64. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. – 2002. – № 2. – С. 77-79.

65. Кинго З.Н., Яковлев А.А., Виноградова Е.Н. и др. Иммунологическая характеристика больных вирусными гепатитами // Сб. научных трудов: "Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции". – Санкт-Петербург, 1997. – Т. 1. – С. 15-24.

66. Козлова О.Л. Влияние длительного ингаляционного контакта с ксенобиотиками на состояние работающих химических предприятий // Медицина труда и промышленная экология. – 2003. – № 3. – С. 39-42.

67. Константинова Н.А., Кирсанов А.Ю. Оценка криоглобулинов в сыворотке крови с учетом циркулирующих иммунных комплексов // Лаб. дело. – 1989. – № 11. – С. 62-65.

68. Копча В.С., Пришляк О.Я. Сучасні уявлення про принципи використання імунотропних препаратів // Вісник наукових досліджень. – 2008. – № 1. – С. 4-7.

69. Корчинський М.Ч. Проблеми специфічної діагностики HCV-інфекції // Сучасні інфекції. – 2004. – № 1. – С. 88-93.

70. Кузин С.Н. Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в России и других странах СНГ : Автореф. дисс. … д.мед.н. – Москва, 1998. – 25 с.

71. Курамшин Д.Х., Толоконская Н.П., Силков А.Н. и др. Содержание цитокинов Тх 1 и Тх 2 типа в сыворотке крови больных гепатитом С // Журн. микробиол. – 2001. – № 1. – С. 57-61.

72. Кцоян Л.А., Петросян Р.А. α2-адренорецепторы в иммуномодуляции: современные представления и будущие направления // Терапевтический архив. – 2002. – № 10. – С. 45-48.

73. Лаповец Л.Е., Лукин Б.А. Нейро-эндокринно-иммунные взаимоотношения под влиянием физической нагрузки // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 187.

74. Левитан Б.Н. Состояние гомеостаза и некоторых биологических систем при хронических диффузных заболеваниях печени :Автореф. дисс. … д.мед.н. – Москва, 1994. – 40 с.

75. Лейбензон А.С. Вирусные гепатиты. – Запорожье: Поліграф, 1998. – 112 с.

76. Логинов А.С., Царегородцев Т.М., Зотина М.М. и др. Вируспецифические антитела и интерферонотерапия при хроническом гепатите С // Терапевт. архив. – 2001. – № 1. – С. 52-54.

77. Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. – 2000. – № 2. – С. 5-6.

78. Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л., Сюткин В.Е., Попова И.В. Оценка выживаемости и риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных циррозом печени сочетанной (вирусной, алкогольной) этиологии // Терапевт. архив. – 2002. – № 2. – С. 44-46.

79. Львов Д.К., Самохвалов Е.И., Миширо С.И. Закономерности распространения вируса гепатита С и его генотипов в России и странах СНГ // Вопросы вирусологии. – 1997. – № 6. – С. 157-161.

80. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.: Пер. с нем. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 720 с.

81. Малый В.П. HCV-инфекция (острая и хроническая). – Киев, 2005. – 292 с.

82. Малый В.П., Лядова Т.И. Изучение цитокинового статуса у больных острым вирусным гепатитом // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С. 9-15.

83. Малышко Е.Ю., Константинова Н.А., Семенова Е.Н. Криоглобулинемия, ассоциированная с HCV-инфекцией // Клиническая медицина. – 2001. – № 1. – С. 9-14.

84. Маммаев С.Н. Динамика показателей цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С при лечении α-интерфероном // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 1. – С. 39-43.

85. Маммаев С.Н. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови больных хроническим гепатитом С в динамике интерферонотерапии // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 7. – С. 15-18.

86. Маммаев С.Н., Шульпекова Ю.О., Левина А.А. Содержание провоспалительных цитокинов и факторов роста в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 5. – С. 30-34.

87. Мариевский В.Ф., Гураль А.Л., Шагинян В.Р. Серо-эпидемиологическое изучение гепатита С как внутрибольничной инфекции // Проблеми медичної науки та освіти. – 2000. – № 2. – С. 23-27.

88. Марієвський В.Ф., Гураль А.Л. Проблема гепатиту В в Україні // Журнал практичного лікаря. – 1999. – № 3. – С. 2-8.

89. Мелато М., Перуццо Р., Лаурино Л. и др. Рак печени (анализ секционных данных) // Клин. мед. – 1999. – № 11. – С. 47-49.

90. Меркулова Е.А., Харламова Ф.С., Чередниченко Т.В. Клинико-патогенетическое значение внепеченочной персистенции HCV при хроническом гепатите у детей // Педиатрия. – 2000. – № 4. – С. 8-11.

91. Мороз Л.В. Рівень цитокінів ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6 та нітратів і нітритів у плазмі крові хворих на вірусні гепатити та цироз печінки // Сучасна гастроентерологія. – 2001. – № 1. – С. 66-68.

92. Москалева Е.Ю., Дмитриева Е.В., Буеверов А.О. Повреждение ДНК лимфоцитов и вторичные иммунодефицитные состояния при различных заболеваниях // Успехи клин. иммунол. и аллергол. – М., 2000. – Т. 1. – С. 38-71.

93. Мукомолов С.Л., Яковлев А.А., Колобов А.А. Диагностическое значение определения антител класса IgM к ядерному белку вируса гепатита С // Сборник научных трудов: “Вирусные гепатиты и другие актуальные инфекции”. – Санкт-Петербург, 1997. – Т. 1. – С. 61-70.

94. Мухин Н., Лопаткина Т., Абдурахманов Д. и др. Гепатоцеллюлярная карцинома на фоне цирроза печени в исходе хронического гепатита D // Здоров’я України. – 2006 – № 21/1. – С. 11-12.

95. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – 2-е изд., стереотипное. – М.: Медицина, 2002. – 544 с.

96. Нетесова И.Г. Вирусный гепатит В и рак: Информ. бюллетень «Новости «Вектор-Бест». – 1997. – № 2(4). – 294 с.

97. Никитин И.Г., Кузнецов С.Л., Мордвинова Л.Н. и др. Интерферонотерапия хронического гепатита С и клеточно-опосредованный иммунитет // Клиническая медицина. – 1999. – № 6. – С. 33-37.

98. Николаева Н., Николаева Л., Гигилева Н. Описторхоз (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение) // Врач. – 2005. – № 7.– С. 44-47.

99. Онищенко Г.Г., Дементьева Л.А. Распространение вирусных гепатитов как угроза национальной безопасности // Журн. микробиол. – 2003. – № 4. – С. 93-99.

100. Описторхоз и рак печени: http://www.ppr-info.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=25:2008-11-13-12-21-32&catid=9&Itemid=6#top

101. Осна Н., Хагина Э., Вильгерт Н. и др. Дисбаланс активности Т-хелперов 1-го и 2-го типов в патогенезе хронического гепатита С // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 40-41.

102. Павлов А.И., Хазанов А.И., Плюснин С.В. Этиология предраковых заболеваний печени у больных с гепатоцеллюлярной карциномой и некоторое расшире-

ние группы риска // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии // 2008. – № 6, Т. 18. – С. 51-56.

103. Павловська М., Гальота В. Гепатоканцерогенез у перебігу HBV-інфекції // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 1. – С. 46-51.

104. Павловська М. Зміни імунологічних показників у хворих на хронічний гепатит С при лікуванні інтерфероном і рибавірином // Клінічні проблеми боротьби з інфекційними хворобами: Матеріали VI з'їзду інфекціоністів України (25-27 вересня 2002 року, Одеса). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 347-350.

105. Павловська М., Гальота В. Гепатоканцерогенез у перебігу HBV-інфекції // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 1. – С. 46-51.

106. Парентеральні вірусні гепатити: Навчальний посібник / За ред. Дзюблик І.В. – Київ, 2005. – 168 с.

107. Пеньков Д.Б., Малый В.П. Влияние циклоферонотерапии на динамику показателей интерферона-α в сыворотке крови больных острым вирусным гепатитом С // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. – 2002. – № 546, випуск 4. – С. 84-85.

108. Попова И.В., Джаналиев Б.Р. Морфологический анализ цирроза и первичного рака печени // Арх. патол. – 1990. – Вып. 3. – С. 43-48.

109. Потекаева С.А., Волчкова Е.В., Лопаткина Т.Н. и др. Распределение HLA антигенов класса I у больных гепатитом В с подтвержденным генотипом HBV // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 5. – С. 26-31.

110. Потеряева Е.Л., Лосева М.И., Бекенева Т.И., Таранов А.Г. Нарушение гормональной регуляции в патогенезе вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 9. – С. 10-12.

111. Потьомкіна Г.О. Поширеність гепатитів В і С серед донорів України // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 56-57.

112. Профессиональные заболевания / Под. ред. Н.Ф. Измерова. – М.: Медицина, 1996. – Т. 2. – С. 425-439.

113. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и гепатобилиарной системы. – СПб.: Диалект; М.: БИНОМ, 2005. – 864 с.

114. Рак печени: http://medvestnik.ru/Gazeta/2005/10/p11-02.html

115. Ребенок Ж.О. Особливості терапії інфекційних захворювань // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 1. – С. 64-69.

116. Рейзис А.Р., Нурмухаметова Е.А., Дрондина А.К. Клинические аспекты использования полимеразной цепной реакции при вирусных гепатитах В и С у детей // Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний. – М., 1998. – С. 89-92.

117. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. – М.: Мир. – 2000. – 592 с.

118. Рябоконь Е.В. Влияние вредных факторов невирусного генеза на показатели вариабельности ритма сердца, содержание кортизола в сыворотке крови и депо-

нированных в эритроцитах катехоламинов у больных хроническим гепатитом С // Сучасні інфекції. – 2005. – № 1. – С. 30-36.

119. Рябоконь Е.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатита С у больных с репликативной активностью вируса // Сучасні інфекції. – 2002. – № 4. – С. 45-49.

120. Рябоконь О.В. Вміст CD16+ лімфоцитів у хворих хронічним гепатитом С у залежності від реплікативної активності вірусу // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 4. – С. 26-28.

121. Рябоконь О.В. Клініко-патогенетична оцінка імунних і нейроендокринних змін та їх медикаментозна корекція при хронічному гепатиті С: Автореф. дисс. ... д.мед.н. – Київ, 2006. – 42 с.

122. Рябоконь О.В. Цитокіновий статус у хворих на хронічний гепатит С при різних результатах інтерферонотерапії // Інфекційні хвороби. – 2005. – № 2. – С. 12-15.

123. Рябоконь О.В., Колесник Ю.М. Показники варіабельності ритму серця у хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 4. – С. 12-15.

124. Рябоконь О.В., Колесник Ю.М., Андрейчин М.А. Імунний статус у хворих на хронічний гепатит С // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни: Матеріали науково-практичної конференції (18-19 листопада 2004 року, Львів). – Львів, 2004. – С. 75-76.

125. Рябоконь О.В., Колесник Ю.М., Туманський В.О. Вміст трансформуючого фактора росту 1β і інтерлейкіну-6 у сироватці крові хворих на HCV-інфекцію // Лабораторна діагностика. – 2003. – № 3. – С. 6-9.

126. Севальнев А.И. Особенности эпидемиологии парентеральных гепатитов в Запорожской области // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 65-69.

127. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза // Аллергология и иммунология. – 2003. – № 2. – С. 5-14.

128. Сергєєва Т.А. Серологічна діагностика гепатиту С: проблеми і перспективи // Лабораторна діагностика. – 2003. – № 1. – С. 7-14.

129. Серов Н.А., Подымова С.Д., Постников П.Н. Морфологическое состояние печени больных хроническим гепатитом при нормальном уровне активности аминотрансфераз // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – № 4. – С. 45-47.

130. Симбирцев А.С. Интерлейкин-2 и рецепторный комплекс интерлейкина-2 в регуляции иммунитета // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 3-8.

131. Симбирцев А.С. Цитокины: новые подходы к диагностике и терапии // Аллергология и иммунология. – 2003. – № 2. – С. 62-63.

132. Скалыга И.М., Петруня А.М. Коррекция иммунных и микроциркуляторных нарушений у больных хроническим гепатитом алкогольной и вирусной этиологии // Врачебное дело. – 1998. – № 1. – С. 145-148.

133. Скрипник І.М., Маслова Г.С. Рак печінки: сучасний стан проблеми // Внутрішня медицина. – 2008. – № 3 (9). – С. 32-36.

134. Скрипник І.М., Мельник Т.В., Потяженко М.М. Клінічна гепатологія. – Полтава: Дивосвіт, 2007. – 424 с.

135. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. – СПб: ТЕЗА, 1998. – 325 с.

136. Соринсон С.Н., Фомин Е.А. Контроль за содержанием вирусной ДНК у больных острым гепатитом В в прогнозировании хронизации // Терапевтический архив. – 1995. – Т. 67, № 11. – С. 11-13.

137. Суворов Г.А., Пальцев Ю.П., Прокопенко Л.В. Физические факторы и стресс // Медицина труда и промышленная экология. – 2002. – № 8. – С. 1-4.

138. Сюткин В.Е., Лопаткина Т.Н., Попова И.В. Факторы риска прогрессирования поражения печени при хроническом гепатите вирусной этиологии // Кремлевская медицина (клинический вестник). – 2000. – № 1. – С. 40-44.

139. Танащук Е.Л., Апросина З.Г., Секалова С.М. Клинико-морфологическая характеристика, особенности течения хронических заболеваний печени у больных, злоупотребляющих алкоголем и инфицированных вирусами гепатита // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 1, прил. 12. – С. 38.

140. Таразов П.Г. Регионарная терапия опухолей печени: Доклад // Програма Міжнар. наук.-практ. конф. «Інтервенційна радіологія в онкології». – Луцьк, 2004.

141. Тащиев Р.К. Первичный и метиастатический рак печени: Учебное пособие. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2008. – 336 с.

142. Телегін Д.Є., Герасун Б.А., Ворожбит О.Б. Гуморальна імунна відповідь до структурних та неструктурних білків вірусу гепатиту С при різних варіантах активності інфекційного процесу // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев, 2001. – С. 141-146.

143. Ткачишин В.С. Профессиональные токсические гепатиты // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2003. – № 4 (14). – С. 4-7.

144. Тополян А.А., Фрейдлин И.С. Возможности иммунологической лабораторной диагностики // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 2. – С. 16-23.

145. Учайкин В.Ф., Конев В.А., Каганов Б.С. Иммуноферментный анализ при вирусных гепатитах у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1996. – № 1. – С. 44-49.

146. Фадєєнко Г.Д. Типи фіброзування як кінцеві реакції хронічних вірусних гепатитів // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 1. – С. 55-61.

147. Фрейдлин И.С. Интерлейкин-12 – ключевой цитокин иммунорегуляции // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 5-9.

148. Хазанов А.И. Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003. – № 2. – С. 13-20.

149. Хазанов А.И. Функциональная диагностика заболеваний печени. – М.: Медицина, 1988. – 301 с.

150. Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома // Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина и А.И. Хазанова – М.: Миклош, 2007. – С. 490-494.

151. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61-64.

152. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. – М.: Медицина, 2002. – 384 с.

153. Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Галеев А.Р. Вариабельность сердечного ритма в оценке адаптационных процессов у новорожденных // Педиатрия. – 2003. – № 1. – С. 23-27.

154. Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 6. – С. 25-32.

155. Черных С.Н., Зелигман В.С,, Радугина Г.С. и др. О трудностях диагностики рака печени // Клин. мед. – 1999. – № 10. – С. 81-84.

156. Чуланов В.П., Волчкова Е.В., Шипулин Г.А., Шипулина О.Ю. Динамика титра ДНК вируса гепатита В в плазме крови и мононуклеарных лейкоцитах у больных острым вирусным гепатитом В // Новые направления в гепатологии: Материалы международного Фальк Симпозиума № 92. – Санкт-Петербург, 1996. – С. 432.

157. Шагинян В.Р., Гураль А.Л., Маричев И.Л. Задачи и возможности лабораторного тестирования при вирусных гепатитах // Лабораторная диагностика. – 2002. – № 2. – С. 36-39.

158. Шагинян В.Р., Маричев И.Л., Гураль А.Л. Специфическая диагностика вирусных гепатитов // Журнал практического врача. – 1996. – № 2. – С. 11-13.

159. Шапиро И.Я., Карев В.Е. Гепатоцеллюлярная карцинома, ассоциированная с HBV. Особенности єпидемиологии, клиники и морфологии. Клеточно-молекулярніе аспекті патогенеза и диагностики / Под ред. А.В. Шаброва. – М.: Триада Лтд, 2007. – 144 с.

160. Шапошников А.В. Интегральный подход к оценке функций печени при циррозах и опухолях печени // Рос. журн. гастроэнтер., гепатол. и колопроктологии. – 2005. – Т. 15, № 4. – С. 88-92.

161. Шарлай М.М., Резников А.П., Муляр И.С. и др. Распространение гепатита D в западных регионах Украины // Актуальные вопросы микробиологии, эпидемиологии и иммунологии инфекционных болезней: Тез. докл. научно-практической конференции. – Харьков, 1993. – С. 383.

162. Шахгильдян И.В. Характеристика групп высокого риска инфицирования вирусом гепатита С // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. – 2000. – № 2. – С. 3-4.

163. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВУНМЦ. МЗ. РФ, 2003. – 384 с.

164. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина – М.: Гэотар Медицина, 2002. – 864 с.

165. Шульпекова Ю.О., Маммаев С.Н., Лукина Е.А. и др. Цитокиновый профиль сыворотки крови больных хроническим вирусным гепатитом С, ассоциированным с 1-3 ростковой цитопенией в крови // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 6. – С. 58-64.

166. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Климова Е.А. Закономерности персистенции HCV в плазме и лейкоцитах при хронической HCV-инфекции // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 4. – С. 59-65.

167. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллина Н.Х., Келли Е.И. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2002. – № 1. – С. 9-15.

168. Ярашева Д.М., Фаворов М.О., Яшина Т.Л. и др. Гепатит В+D в южных республиках СССР // Тез. докл. 12-го Украинского республиканского съезда микробиологов, эпидемиологов и паразитологов. – Киев, 1991. – С. 245.

169. Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // Иммунология. – 2001. – № 4. – С. 16-20.

170. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 3. – С. 7-13.

171. Adachi S., Regalia E., Doci R. Ethanol and its implications for hepatocarcinogenesis // Hepatology. – 2001. – N 14. – P. 776-780.

172. Ader R. On the development of psychoneuroimmunology (In Process Citation) // Eur. J. Pharmacol. – 2000. – V. 405. – P. 167-176.

173. Agnello V., Abel G., Knight G.B., Muchmore E. Detection of widespread hepatocyte infection in chronic hepatitis C // Hepatology. – 1998. – V. 28. – P. 573-584.

174. Alberti A., Morsica G., Chenello L. Hepatitis C viremia and liver disease in symptom-free individuals with anti-hepatitis C virus // Lancet. – 1992. – V. 340. – P. 697-698.

175. Albertson D.G., Collins C., McCormick F., Grey J.W. Chromosome aberrations in solid tumors // Nat. Genet. – 2003. – V. 34. – P. 369-376.

176. Almiral J., Amengual M.J., Lopez T. Afectacion renal en la crioglobulinemia mixta tipo II // Nefrologia. – 2002. – V. 22, N 6. – P. 531-539.

177. Alwabel A., Aljanadi M., Razinddin S. Cytokine profile of viral and autoimmune chronic active hepatitis // J. of Allergy and Clinical Immunology. – 1993. – V. 92, N 6. – P. 902-908.

178. Andrzejevska M., Pacho R., Malkowski P. Diagnostyka radiologiczna raka watrobowokomorkowego // Przegl. epidemiol. – 2006. – T. 60, N 4. – S. 741-748.

179. Andus T., Bauer J., Geroc W. Effects of cytokines on the lliver // Hepatology. – 1991. – V. 13. – P. 364-375.

180. Anzola M. Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C virus proteins in hepatocarcinogenesis // J. Viral. Hepatology. – 2004. – V. 2. – P. 383-393.

181. Arends M.J., Wyllie A.H. Apoptosis; mechanism and roles in pathology // Int. Exp. Pathol. – 1991. – V. 32. – P. 223-254.

182. Arthur M.J.P. Progress in liver fibrosis. Cell of the Hepatic Sinusoid / Eds. E. Wisse et al.; Kupffer Cell Found // Leiden. – 1995. – V. 5. – P. 372-376.

183. Azzari C., Resti M., Moriondo M. Vertical transmission of HCV is related to maternal peripheral blood mononuclear cell infection // Blood. – 2000. – V. 96. – P. 2045-2048.

184. Bachireddy P., Bendapudi P.K., Felsher D.W. Getting at Myc-through Ras // Clin. Cancer Res. – 2005. – V. 11, N 12. – P. 4278-4281.

185. Ballardini G., Groff P., Giostra F. et al. Hepatocellular codistribution of c100, c33, c22, and NS5 hepatitis C virus antigens detected by using immunopurified polyclonal spontaneosus human antibodies // Hepatology. – 1995. – V. 21. – P. 730-734.

186. Ballardini G., Groff P., Pontisso P. Hepatitis C virus (HCV) genotype, tissue HCV antigens, hepatocellular expression of HLA-A, B, C, and intercellular adhesion-1 molecules. Clues to pathogenesis of hepatocellular damage and response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C // J. Clin. Invest. – 1995. – V. 95. – P. 2067-2075.

187. Barbara L., Benzi G, Gaiani S. et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival // Hepatology. – 2002. – V. 16. – P. 132-137.

188. Barbaro G., Lorenzo A., Asti A. Hepatocellular mitochondrial alterations in patients with chronic hepatitis C: ultrastructural and biochemical finding // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – V. 94 (8). – P. 2198-2205.

189. Battegay M., Simpson L.H., Hoofnagle J.H. et al. Elimination of hepatitis Delta virus infection after loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic delta hepatitis // J. Med. Virol. – 2004. – V. 44. – P. 389-392.

190. Beasley R.P. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma // Cancer. – 1998. – V. 61. – P. 1942-1946.

191. Beasley R.P., Hwang L.Y., Lin C.C, Chien C.S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22.707 men in Taiwan // Lancet. – 1991. – V. 2. – P. 1129-1133.

192. Bedossa P., Poynard T. and the Drench METAVIRCooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C // Hepatology. – 1996. – V. 24. – P. 289-293.

193. Benvegnu L., Anzola M. Effect of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C // Cancer. – 2004. – N 74. – P. 2442-2445.

194. Benvegnu L., Fattovich G., Noventa F. et al. Concurrent hepatitis B an C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study // Cancer. – 1994. – V. 74. – P. 2442-2448.

195. Berenguer M., Wright T.L. Is the hepatocyte a Trojan horse for hepatitis C virus? // Gut. – 1998. – V. 42. – P. 456-458.

196. Bernstein D. Recent advances in the understanding of hepatitis. Digestive disease Week 2002 Liver Disease: Clinical Highlights and viral Hepatitis http // www.medscape.com/ view program/1894pnt.

197. Biour M., Poupon R., Grange J.D. et al. Hepatotoxicite des medicaments. Mise a jour du fichier bibliographique des atteintes hepatiques et des medicaments responsables // Gastroenterol. Gin. Biol. – 2002. – V. 16. – P. 64-88.

198. Blalock J.E. Proopimelanocortin and the immune-neuroendocrine connection // Ann. N. Y. Acaid. Sci. – 1999. – V. 885. – P. 161-172.

199. Bonis P.A., Tong J.M., Blatt L.M. et. al. A predictive model for the development of hepatocellular carcinoma, liver failure or liver transplantation for patients presenting to clinic hepatitic C // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – V. 94. – P. 1605-1612.

200. Bonkovsky H.L., Woolley J.M. and the Consensus interferon Study Group. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy // Hepatology. – 2000. – V. 29. – P. 264-270.

201. Boros P., Miller C.M. Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine // Lancet. – 1995. – V. 345. – P. 293.

202. Bosch F.X. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma. – In: K. Okuda K., Tabor E. (eds). Liver Cancer. – New York, 1997. – P. 13-28.

203. Botarelli P., Brunetto M.R., Minutello M.A. T-lymphocyte response to hepatitis C virus in different clinical courses of infection // Gastroenterology. – 1993. – V. 104. – P. 580-587.

204. Brechot C. Alcohol, hepatitis B virus, hepatitis C virus and the risk of hepatocellular carcinoma // Clin. Lab. Med. – 2006. – N 16. – P. 273-287.

205. Brechot C. Hepatitis C virus 1b, cirrhosis and hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 1997. – V. 25. – P. 772-775.

206. Brechot C. Polymerase chain reaction for the diagnosis of viral hepatitis B and C // Gut. – 1993. – V. 34 (Suppl. 2). – P. 39-44.

207. Bru C, Maroto A., Bruix J. et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration; biopsy in patients with hepatocellular carcinoma // Dig. Dis. Sci. – 1999. – V. 34. – P. 1765-1769.

208. Bruix J., Barrera I.M., Calvet X. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish Patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrosis // Lancet. – 1999. – V. 333. – P. 1004-2006.

209. Bruix J., Sherman M., Llovet J.M. et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusion of the Barcelona-2000 EASL conference // J. Hepatology. – 2001. – № 35. – P. 421-430.

210. Brunetto M.R., Giarin M., Saracco M. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B // Gastroenterology. – 1999. – V. 105. – P. 845-850.

211. Bruno S., Siline E., Crosignani A. Hepatitis C virus genotype and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A prospective study // Hepatology. – 1997. – V. 25. – P. 754-759.

212. Bukh J., Miller R.H., Purcell R.H. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: Quasispecies and genotypes // Semin. Liver. Dis. – 1995. – V. 15. – P. 41-63.

213. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in African children // Br. J. Surg. – 1958. – V. 45. – P. 218-223.

214. Buti M., Jardi R., Allende H. et al. Chronic delta hepatitis: Is the prognosis worse when associated with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infections? // J. Med. Virol. – 1996. – V. 49. – P. 66-69.

215. Calvet X., Bruix J., Gines P. et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the west: a multivariate analysis in 206 patients // Hepatology. – 2000. – V. 12. – P. 753-760.

216. Cancer Medicine (6th ed.) / Kufe D., Pollock R., Weichselbaum R. et al. – Hamilton (Canada): BC Decker Inc., 2003. – Part 2. – Section 1.8.

217. Chalasani N., Baluyut A., Ismail A. et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: A multicenter case-control study // Hepatology. – 2000. – V. 31. – P. 7-11.

218. Chan C.Y., Lee Sh.D., Wu H.C. et al. The diagnostic value of the assay of desycarboxy prothrombin in the detection of small hepatocellular carcinoma // J. Hepatol. – 2001. – V. 13. – P. 21-24.

219. Chang K.M., Thimme R., Melpolder J.J. Differential CD4 and CD8 T-cell responsiveness in hepatitis C virus infection // Ibid. – 2001. – V. 33. – P. 267-276.

220. Chang M.H. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the United States // JAMA. – 2000. – V. 284, N 23. – P. 3040-3042.

221. Chang M.H., Chen D.S. Bailliers Best // Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 1999. – V. 13б N 4. – P. 511-517.

222. Chen C., Yu M., Liaw Y. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – V. 12. – P. 294-300.

223. Chen P.Y., Chen D.S. Hepatitis B virus infection and hepatocellular carcinoma: molecular genetics and clinical perspectives // Sem. Liver. Dis. – 1999. – V. 19. – P. 253-262.

224. Chiba T., Matsuzaki Y., Abei M. et al. Multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma patients with hepatitis C virus-related liver cirrhosis // J. Gastroenterol. – 1996. – N 31. – P. 552-558.

225. Chisari F.V., Klopchin K.M., Moriyama T. et al. Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus transgenic mice // Cell. – 1999. – V. 59. – P. 1145-1156.

226. Chu C.M., Liaw Y.F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: an immunopathological study // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – V. 12. – P. 218-222.

227. Chuang W.L., Bialecki E., Di Bisceglie A.M. Diagnosis of hepatocellular carcinoma // Gastroenterol. Jpn. – 2003. – N 28, Suppl. 5. – P. 23-27.

228. Collier J., Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 1998. – V. l. – P. 273-278.

229. Colombo M. Treatment of hepatocellular carcinoma // J. Viral. Hepat. – 1997. – N 4 (Suppl. 1). – P. 125-130.

230. Colombo M., Kuo G., Choo Q.L. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma // Lancet. – 1999. – V. 333. – P. 1006-1008.

231. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference // J. Hepatology. – 2001. – V. 35. – P. 421-430.

232. Conjeevaram H.S., Bisceglie A.M. Management of chronic viral hepatitis in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1995. – V. 20. – P. 365-375.

233. Cooreman M.P. Hepatitis C virus: biological and clinical consequences of genetic heterogeneity // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – V. 218. – P. 106-115.

234. Corrao G., Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis // Hepatology. – 1998. – V. 27. – P. 914-919.

235. Couinaud C. Le Foie. E'tudes anatomiques et chirugicales. – Paris: Masson & Cie, 1997. – 530 p.

236. Cramp M.E., Carucci P., Rossol S. Hepatitis C virus (HCV) specific immune response in anti-HCV positive patients without hepatitis C viremia // Gut. – 1999. – V. 44. – P. 424-429.

237. Crawford J.M. The Liver and the Biliary Tract // Robbins Pathologic Basis of Disease, 6th Edition / Cotran, 1999. – P. 857-868.

238. Craxi A., Tine F., Vinci M. et al. Transmission of hepatitis B and hepatitis delta viruses in the households of chronic hepatitis B surface antigen carriers: A regression analysis of indicators of risk // Am. J. Epidemiol. – 2001. – V. 134. – P. 641-650.

239. Crovatto M., Pozzato G., Zorat F. Peripheral blood neutrophils from hepatitis C-virus-infected patients are replication sites of the virus // Haematology. – 2000. – V. 85. – P. 356-361.

240. Czaja A.J., Carpenter H.A., Santrach P.J., Breanndan Moore S. Immunological features and HLA associations in chronic viral hepatitis C // Gastroenterology. – 1995. – V. 108. – P. 157-164.

241. Dane D.S., Cameron C.H., Briggs M. Virus-like particles in the serum of patient with Australia-antigen-associated hepatitis // Lancet. – 1970. – V. 1. – P. 695-698.

242. Davis G.L., Balart L.A., Schiff E.R. Assessing health related quality of life in chronic hepatitis C using the sickness impact profile // Clin. Therap. – 1994. – V. 16. – P. 334-343.

243. Dazza M.C., Meneses L.V., Girard P.M. et al. Hepatitis C antibody and hepatocellular carcinoma // Lancet. – 1990. – V. 336. – P. 1216.

244. De Man R.A., Sprey R.P., Niesters H.G.M. et al. Survival and complications in a cohort of patients with anti-Delta positive liver disease presenting in a tertiary referral clinic // J. Hepatol. – 2005. – V. 23. – P. 662-667.

245. De Mitri M.S., Poussin K., Baccarini P. et al. YCV-asociated liver cancer without cirrhosis // Ibid. – 1995. – V. 345. – P. 413-415.

246. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging // Hepatology. – 1994. – V. 19. – P. 1513-1520.

247. Di Bisceglie A.M. Epidemiology and clinical Presentation of Hepatocellular Carcinoma // J. V. I. R. – 2002. – N 13. – P. 169-171.

248. Dienstag J. Hepatitis Non A, Non B: at last. Editoral. // Gastroenterology. – 1990. – V. 4. – P. 1177-1180.

249. Diepolder H.M., Gerlach J.-T., Zachoval R. Immunodominant CD4+ T-cell epitope within nonstructural protein 3 in acute hepatitis C virus infection // J. Virol. – 1997. – V. 71. – P. 6011-6019.

250. Diepolder H.M., Zachoval R., Hoffmann R.M. Possible mechanism T-lymphocyte response to nonstructural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection // Lancet. – 1995. – V. 346. – P. 1006-1007.

251. Donato F., Soga K., Aoyagi Y. The interference of hepatitis B and hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma // Int. J. Cancer. – 2008. – N 75. – P. 1347-1354.

252. Donato F., Soga K., Shibasaki K. Hepatocellular carcinoma: role of alcohol, hepatitis B and hepatitis C virus proteins in hepatocartcinogenesis // Hepatology. – 2007. – N 26. – P. 579-584.

253. Douds A.C., Joseph A.E., Finlayson C., Maxwell J.D. Is day case liver biopsy underutilized? // Gut. – 1995. – V. 37. – P. 574-576.

254. Dubois F., Desenclos J.C., Mariotte N. Hepatitis C in a fresh population – based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution and risk factors // Hepatology. – 1997. – V. 25. – P. 1490-1497.

255. Dudarev V.S., Fradkin S.Z., Illarionow A.A., Akinfeyev V.V. Management of malignant hepatic tumors by means of combination of methods of transcatheter arterial embolization and local hyperthermia // Abstracts of the 3rd Congress of the Asia-Pacific Society of Cardiovascular and Interventional Radiology. – 1997. – P. 88.

256. Durr R., Caselmann W.H. Carcinogenesis of primary liver malignancies // Langenbecks Arch. Chir. – 2000. – V. 385. – P. 154-161.

257. Eastman A. Cell cycle checkpoints and their impact on anticancer therapeutig strategies // J. Cellular Biochem. – 2004. – V. 91. – P. 223-231.

258. Ebara M., Ohio M., Shinagawa T. et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis // Gastroenterology. – 1996. – V. 90. – P. 289-298.

259. Eddleston A., Mondelli M., Mieli-Vergaani G. Lymphocyte cytotoxic to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection // Hepatology. – 1992. – V. 2. – P. 122-127.

260. Eddleston A.L.W. Hepatitis B and health – care workers // Lancet. – 1997. – V. 349. – P. 1339-1340.

261. Elghouzzi M.H., Courouce A.M., Magnius L.O. Transmission of hepatitis B virus by HBV-negative blood transfusion // Lancet. – 1995. – V. 346. – P. 946-947.

262. El-Seray H.B. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States // J. Hepatol. – 2002. – V. 36, Suppl. 5. – P. 74-83.

263. Epstein M.A., Achong B.G., Barr Y.M. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma // Lancet. – 1964. – V. 1. – P. 702-703.

264. Fanning L.J., Levis J., Kenny-Walsh E. Viral clearance in hepatitis C (1b) infection: relationship with human leukocyte antigen class II in a homogeneous population // Hepatol. – 2000. – V. 31. – P. 1334-1337.

265. Farci P., Purcell R.H. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies // Semin. Liver. Dis. – 2000. – V. 20. – P. 103-126.

266. Farci P., Smedile A., Lavarini C. et al. Delta Hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen // Gastroenterology. – 2003. – V. 85. – P. 669-673.

267. Fattovich G., DelGaudio M., Grazi G.L. et al. Influence of Prognostic Factors on the Outcome of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma on Cirrhosis. A Univariate and Multivariate Analysis // Hepatology. – 2005. – N 21. – P. 77-82.

268. Fattovich G., Pantalena M., Zagni I. et al. Effect of hepatitis B and C virus infection on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients // Am. J. Gastroenterology. – 2002. – V. 97. – P. 2886-2895.

269. Fattovich G., Rugge M., Brollo L. et al. Clinical, virologic and histologic outcome following sero-conversion from HBe Ag in chronic hepatitis type B // Hepatology. – 1996. – V. 6. – P. 167.

270. Fausto N., Mead J.E. Biology of disease: Regulation of liver growth: Protooncogenes and transforming growth factor // Lab. Invest. – 1999. – V. 60. – P. 4-13.

271. Feicht H.H., Schroter M., Zollner B. The influence of age on the prevalence of hepatitis C virus subtypes 1a and 1b // J. Infect. Dis. – 1997. – V. 175. – P. 685-689.

272. Feitelson M.A., Pan J., Lian Z. Early molecular and genetic determinants of primary liver malignancy // Surg. Clin. N. Am. – 2004. – V. 84. – P. 339-354.

273. Ferrari C., Penna A., Bertoletti A. Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection // J. Immunol. – 1990. – V. 145. – P. 3442-3449.

274. Ferrari C., Penna A., Bertoletti A. Identification of immunodominant T cell epitopes of the hepatitis B virus nucleocapsid antigen // J. Clin. Invest. – 1991. – V. 88. – P. 214-220.

275. Ferrari C., Urbani S., Penna A. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 1999. – V. 31 (Suppl. 1). – P. 31-38.

276. Figueras J., Jaurrieta E., Valis C. et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study // Hepatology. – 1997. – 25, N 6. – 1485-1489.

277. Florio F., Nardella M., Balzano S. et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: a singlecenter experience // Cardiovascular and Interventional Radiology. – 1997. – V. 20, N 1. – P. 23-28.

278. Forner A., Rodriguez de Lope C., Varela M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. In chronic hepatitis: metabolic, cholestatik, viral and autoimmune / Eds. A.M. Diel et al. – Dordrecht: Springer, 2007. – P. 229-242.

279. Foster G.R., Carman F.W., Thomas H.C. Replication of hepatitis B and delta viruses: Appearance of viral mutants // Semin. Liver Dis. – 2001. – V. 11. – P. 121-127.

280. Foster J., Black J., LeVea C. et al. COX-2 expression in hepatocellular carcinoma is an initation event; while EGF receptor expression with downstream pathway activation is a prognostic predictor of survival // Annals of surgical Oncology. – 2006. – V. 14. – P. 752-758.

281. Fourel G., Trepo C., Bougueleret L. et al. Frequent activation of N-myc genes by hepadnavirus insertion in woodchuck liver tumours // Nature. – 1990. – N 347. – P. 294-298.

282. Foxwell B.M. Cytokine receptors: structure and signal transduction // Dis. and Exp. Immunol. – 1992. – V. 2. – P. 161-168.

283. Franco D., Smadja C. Results of resection of HCC in cirrhotic patients: An analysis of the European experience // Hep. Gastroenterol. – 1992. – V. 39. – P. 111-115.

284. Friedman S.L., Jacquelyn J. Maher, Montgomery Bissell. Mechanisms and Therapy of Hepatic Fibrosis: Report of the AASLD Single Topic Basic Research Conference // Hepatology. – 2000. – V. 32, N 6. – P. 1403-1408.

285. Fujisawa T., Inui M., Yamamoto K. Spontaneous remission of chronic hepatitis C in children // Eur. J. Pediatr. – 1997. – V. 156, N 10. – P. 773-776.

286. Garbagnati F., Spreafico C, Marchiano A. et al. Staging of hepatocellular carcinoma by ultrasonography, computed tomography and angiography: the role of CT combined with arterial portography // Gastrointest. Radiol. – 2001. – V. 16. – P. 225-228.

287. Garfein R.S., Vlahov D., Galai N. Viral infection in short-term infection drug users: the prevalence of hepatitis C, of hepatitis B, human immunodeficiency and human T-lymphotropic viruses // Amer. J. Pub. Health. – 1996. – V. 86. – P. 655-661.

288. Garro A., Lieber C. Ethanol: the major etiology of hepatocellular carcinoma // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2000. – N 30. – P. 219-249.

289. Gerlach J.T., Diepolder H.M., Jung M.K. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4+ T-cell response in acute hepatitis C // Gastroenterology. – 1999. – V. 117. – P. 933-941.

290. Gerok W., Andua T., Bauer J. Effect of cytokines on the liver // Hepatology. – 1991. – V. 13. – P. 364-375.

291. Ghebranious N., Sell S. Hepatitis B injury, male gender, aflatoxin, and p53 expression earch contribute to hepatocarcinogenesis in transgenic mice // Hepatology. – 1998. – V. 27, N 2. – P. 383-391.

292. Ghinoi A., Mascia M.T., Puccini R. Manifestazioni autoimmuni e limfoproliferative HCV-correlate: l'esempio della crioglobulinemia mista // G. Ital. Nefrol. – 2004. – V. 21, N 3. – P. 225-237.

293. Globocan 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC Cancer Base No.5. Lion // IARC Press, 2001 – 52 p.

294. Goritsas C.P., Athanasiadou A., Arvaniti A. The leading role of hepatitis B and C viruses as risk factors for the development of hepatocellular carcinoma: A case control study // J. Clin. Gastroenterol. – 1995. – V. 20. – P. 220-224.

295. Gottlob R., Fulco M., Levero M. The hepatitis B virus HBx protein inhibits caspase 3 activity // J. Biol. Chem. – 1998. – V. 273. – P. 347-353.

296. Gowans E.J. Distribution of markers of hepatitis C virus infection throughout the body // Sem. Liv. Dis. – 2000. – V. 20 (1). – P. 85-102.

297. Gressner A., Lotfi S., Gressner G. Identification and partial charaxterization hepatocyte-derived promoting proliferationes fat-strong cells // Hepatology. – 1992. – P. 1259-1266.

298. Gressner A.M., Bachem M.G. Cellular communication and cell-matrix interaction in the pathogenesis of fibroproliferative disease: liver fibrosis as a paradigm // Ann. Biol. Clin. – 1994. – V. 52. – P. 205-226.

299. Gressner A.M., Weiskirchen R., Breitkopf K., Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis // Front. Biosci. – 2002. – V. 7. – P. 793-807.

300. Gretch D.R., Bacchi C., Corey L. Persistent hepatitis C virus infection after liver transplantation: liver transplant recipients // J. Hepatol. – 1995. – V. 22. – P. 154-159.

301. Gross J.B., Persing D.H. Hepatitis C: Advances in diagnosis // Mayo Clin. Proc. – 1995. – V. 70. – P. 296-297.

302. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellular. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 332. – P. 1256-1261.

303. Guan J., Chen X.-P, Zhu H. et al. Involment of extracellular signal-regulated kinase/mitogen – activated protein kinase pathway in multidrug resistance induced by HBx in hepatoma cell line // World J. Gastroenterology. – 2004. – V. 10. – P. 3522-3527.

304. Guidotti L.G., Chisari F.V. To kill or to cure: options in host defense against viral infection // Cur. Opin. Immunol. – 1996. – V. 8. – P. 478-483.

305. Hagen T.M., Wehr C., Huang S.N. Extensive oxidative DNA damages in hepatocytes of transgenic mice with chronic active hepatitis destined to develop hepatocellular carcinoma // Proc. Natl. Acad Sci. USA. – 1994. – V. 91. – P. 12808-12812.

306. Halota W., Pawlowska M. Diagnozowanie i leczenie zakazen HCV // Standarty Medyczne. – 2004. – N 4, T. I. – S. 1-4.

307. Harpaz R., McMahon B.J., Margolis H.S. et al. Elimination of new chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska immunization program // J. Infect. Dis. – 2000. – V. 181. – P. 413-418.

308. Harris D.R., Gonin R., Alter H.J. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse // Ann. Intern. Med. – 2001. – V. 134. – P. 120-124.

309. Hausen H. Viral Oncogenesis: Microbes and Malignancy. – New York: Oxford University Press, 1999. – 330 p.

310. Hayashi J., Aoki H., Arakawa Y. Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis // Intervirology. – 1999. – V. 42. – P. 202-210.

311. Hayashi N., Mita E. Fas system and apoptosis in viral hepatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – V. 12. – P. 223-226.

312. Haydon G.H., Jarvis L.M., Blair C.S. Clinical significance of intrahepatic hepatitis C virus levels in patients with chronic HCV-infection // Gut. – 1998. – V. 42. – P. 570-575.

313. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological and clinical use. Task Forse of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Europ. Heath J. – 1996. – V. 17. – P. 354-381.

314. Heptonstall J., Mortimer P.P. New virus, old story // Lancet. – 1995. – V. 345. – P. 599-660.

315. Hesse U.J., Troise R., Defreyne L. et al. Combined transarterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection in hepatocellular carcinoma prior to transplantation // Langenbeks Arch. Chir. Suppl. Kongressbl. – 1997. – V. 114. – P. 121-125.

316. Hiramatsu N., Hayashi N., Katayama K. Immunohistochemical detection of Fas antigen in liver tissue of patient with chronic hepatitis C // Hepatology. – 1994. – V. 19. – P. 1354-1359.

317. Hodgson W., Morgan J., Byrne D. et al. Hepatic resections for primary and metastatic tumors using the ultrasonic surgical dissector // Amm. J. Surg. – 1992. – V. 163, N 2. – P. 246-249.

318. Honda M., Kaneko S., Shimazaki T. Hepatitis C virus core protein induces apoptosis and impairs cell-cyche regulation in stably transformed Chinese hamster ovary cells // Hepatology. – 2000. – V. 31 (6). – P. 1351-1359.

319. Hsu I.C., Metcalf R.A., Sun T. et al. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas // Nature. – 1991. – V. 350. – P. 427-428.

320. Hu K.Q., Tonq M.J. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrosis and history of parenteral exposure in the United States // J. Hepatol. – 1999. – V. 29. – P. 1311-1316.

321. Ikeda K., Saitoh S., Koida I. et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis // J. Hepatol. – 2003. – V. 28. – P. 930-938

322. Ikeda K., Saitoh S., Suzuki Y. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients // J. Hepatol. – 1998. – V. 18. – P. 47-53.

323. Ikeda K., Saitoh S., Tsubota A. et al. Risk factors for tumor recurrence and prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma // Cancer. – 1993. – 71, N 1. – P. 19-25.

324. Inglesby T.V., Rai R., Astemborski J. A prospective community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use // Hepatology. – 1999. – V. 29. – P. 590-596.

325. Ishii H., Okada S., Okusaka T. et al. Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection // Cancer. – 1998. – V. 82. – P. 1638-1642.

326. Izumi R., Shimizu K., Iyobe T. et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial Infusion of lipiodol containing anticancer drugs in patients with hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 2004. – V. 20. – P. 295-301.

327. Jacob S., Baudy D., Jones E. Comparison of quantitative HCV-RNA assays in chronic hepatitis C // Amer. J. Clin. Pathol. – 1997. – V. 107, N 3. – P. 362-367.

328. Jacobson I.M., Dienstag J.L. The delta hepatitis agent: viral hepatitis, type D // Gastroenterology. – 2004. – V. 86. – P. 1614-1617.

329. Jilg W., Chen C.J., Lai M.S. et al. A predictive model for the development of hepatocellular carcinoma // J. Hepatol. – 2005. – N 23. – P. 14-20.

330. Jirillo E., Greco B., Caradonna L. Immunological effects following administration of interferon-alpha in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection // Immunopharmacol. Immunotoxicol. – 1996. – V. 18. – P. 355-374.

331. Johnson P.J., Williams R. Cirrhosis and aetiology of hepatocellular carcinoma // J. Hepatol. – 1997. – V. 4. – P. 140-147.

332. Jung M.C., Diepolder H.M., Spengler U. Activation of a heterogeneouse hepatitis HBV cor and e antigen-specific CD4+ T-cell population during seroconversion to anti-HBc and anti-HBs in hepatitis B virus infection // J. Virol. – 1995. – V. 69. – P. 3358-3368.

333. Kage M., Shimamatu K., Nakashima E. Long-term evolution of fibrosis from chronic hepatitis to cirrhosis in patients with hepatitis C: morphometric analysis of replatedbiopsies // Hepatology. – 1997. – V. 25, N 4. – P. 1028-1031.

334. Kakumu S., Okumura A., Ishikawa T. Serum level of IL-10, IL-15 and soluble tumor necrosis factor-alpha receptors in type C chronic liver disease // Clin. Exp. Immunol. – 1997. – V. 109 (3). – P. 458-463.

335. Kalkeri G., Khalap N., Garry R.F. Hepatitis C virus protein expression induced apoptosis in Hep G2 cells // J. Virol. – 2001. – V. 282 (1). – P. 26-37.

336. Kallemuchikkal U., Gorevic P.D. Evaluation of cryoglobulins // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1999. – N 2. – P. 119-125.

337. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection // Vaccine. – 1995. – V. 13. – P. S47-S49.

338. Kaneko T., Moriyama T., Udaka K. Impaired induction of cytotoxic T lymphocytes by antagonism of a weak agonist borne by a variant hepatitis C virus epitope // Eur. J. Immunol. – 1997. – V. 27. – P. 1782-1787.

339. Kanzler S., Lohse A.W., Keil A. TGF-beta-1 in liver fibrosis: an inducible transgenic mouse model to study liver fibrogenesis // Am. J. Physiol. – 1999. – V. 39. – P. 1059-1068.

340. Kao J.H. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – V. 17. – P. 643-650.

341. Kao J.H., Chen P.J., Lai M.Y., Chen D.Sh. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2000. – V. 118. – P. 554-559.

342. Kasahara A., Hayashi N., Mochizuki K. et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C // J. Hepatol. – 1999. – V. 27. – P. 1394-1402.

343. Kawai S., Okamura J., Ogawa M. (The cooperative study group for the liver cancer treatment of Japan). Prospective and randomized clinical trial for the treatment of hepatocellular carcinoma – a comparison of lipiodol-transcatheter arterial embolization

with and without adriamycin (first cooperative study) // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2002. – V. 31. – Suppl. – P. 1-6.

344. Kawakami Y., Nabeshima S., Furusyo N. Increased frequency of interferon-gamma-producing peripheral blood CD4+ T cells in chronic hepatitis C virus infection // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – V. 95. – P. 227-232.

345. Kawarabayashi N., Seki S., Hatsuse K. Decrease of CD56(+) T cells and natural killer cells in cirrhotic livers with hepatitis C may be involved in their susceptibility to hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 2000. – V. 32. – P. 962-969.

346. Kekule A.S., Lauer U., Weiss L. et al. Hepatitis B virus transactivator HBx uses a tumor promoter signaling pathway // Nature. – 1993. – V. 361. – P. 742-745.

347. Kew M.C. Hepatitis delta virus and hepatocellular carcinoma // Viral Hepatitis. – 1996. – V. 2. – P. 285-290.

348. Kew M.C. Hepatitis C: a multifaceted disease. Revue of extrahepatic manifestations // Int. Symp. on hepatitis and liver disease. – Tokyo, 1994. – P. 681-684.

349. Kew M.C. Prevention of hepatocellular carcinoma // H. P. B. – 2005. – N 7. – P. 16-25.

350. Khan M.K., Thomas L., Byth K. How much does alcohol Contribute to the variability of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C? // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1998. – V. 13 (4). – P. 419-426.

351. Kim C.M., Koike K., Saito I. et al. HBx gene of hepatitis B virus induces liver cancer in transgenic mice // Nature. – 2001. – N 351. – P. 317-320.

352. Kim H., Lee H., Yun Y. X-gene product of hepatitis B virus induces apoptosis in liver cells // J. Biol. Chem. – 1998. – V. 273. – P. 381-385.

353. Kinnman N., Andersson U., Hultcrantz R. In situ expression of transforming growth factor-beta 1-3, latent transforming growth factor-beta binding protein and tumor necrosis factor-alpha in liver tissue from patients with chronic hepatitis C // Scand. J. Gastroenterol. – 2000. – V. 35. – P. 1294-1300.

354. Knittel T., Muller L., Sail B. Effect of tumor necrosis factor-alpha on proliferation, activation and protein synthesis of rat hepatic stellate cells // J. Hepatology. – 1997. – V. 27 (6). – P. 1067-1080.

355. Kobayashi H., Horikoshi K., Yamataka A., Lane G.J., Furuhata A., Sueyoshi N., Miyano T. Are stable postoperative biliary atresia patient really stable? // Pediatr. Surg. Int. – 2001. – V. 17. – P. 104-107.

356. Koda M., Okamoto K., Miyoshi Y. et al. Combination therapy with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection for advanced hepatocellular carcinoma // Hepatogastroenterology.– 2004. – V. 41. – P. 25-29.

357. Koike K. Hepatitis B virus HBx gene and hepatocarcinogenesis // Intervirology. – 1995. – V. 38. – P. 134-142.

358. Koike K., Moriya K., Lino S. et al. High-level expression of hepatitis B virus HBx gene and hepatocarcinogenesis in transgenic mice // Hepatology. – 1994. – V. 19. – P. 810-819.

359. Kolarski V., Petrova D., Naumova E. The systemic and local immune responses in patients with cirrhosis depending on hepatitis C viral infection (HCV) // Vutr. Boles. – 1999. – V. 31. – P. 23-27.

360. Kotoh K., Sakai S., Sakmoto S. et al. The effect of percutaneous ethanol injection therapy on small solitary hepatocellular carcinoma is comparable to that of hepatectomy // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – V. 89. – P. 194-198.

361. Koziel M.J. Cytokines in Viral Hepatitis // Sem. Liver. Disease. Thieme Medical Publishers. – 1999. – V. 19, N 2. – P. 157-169.

362. Koziel M.J., Walker B.D. Characteristics of intrahepatic cytoxic T-lymphocyte responses in chronic hepatitis C virus infection // Semin. Immunopathol. – 1997. – V. 19. – P. 1860-1867.

363. Lachaux A., Le Gall C, Chambon M. etal. Complications of percutaneous liver biopsy in infants and children // Eur. J. Pediatr. – 1995. – V. 154. – P. 621-623.

364. Lai E.C., Lau W.Y. The continuing challenge of hepatic cancer in Asia // Surgeon. – 2005. – N 3, V. 3. – P. 210-215.

365. Lau G.K., Davis G.L., Wu S.P. Hepatic expression of hepatitis C virus RNA in chronic hepatitis C: a study by in situ reverse-transcription polymerase chain reaction // Hepatology. – 1996. – V. 23. – P. 1318-1323.

366. Lauer U., Weiss L., Hofschneider P.H., Kekule A.S. The hepatitis B virus pre-S/S(t) transactivator is generated by 3' truncations within a defined region of the S gene // J. Virol. – 1992. – N 66. – P. 5284-5289.

367. Lee D.H., Jamal H., Regenstein F.G. Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center // Dig. Dis. Sci. – 1997. – V. 42. – P. 186-192.

368. Lee G.H, Merlino G., Fausto N. Development of liver tumors in transforming growth factor-alpha transgenic mice // Cancer Res. – 1992. – V. 52. – P. 5162-5170.

369. Lee J.H., Roth W.K., Zeuzem S. Evaluation and comparison of different hepatitis C genotyping and serotyping assays // J. Hepatol. – 1997. – V. 26. – P. 1001-1010.

370. Lee J.S., Chu I.S., Heo J. et al. Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling // Hepatology. – 2004. – V. 403. – P. 667-676.

371. Leong T.Y.-M., Leong A.S.-Y. Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma // HPB. – 2005. – N 7. – P. 5-15.

372. Lettau L.A., McCarthy J.G., Smith M.H. et at. Out-break of severe hepatitis due to delta and hepatitis B viruses in parenteral drug abusers and their contacts // N. Engl. J. Med. – 1997. – V. 317. – P. 1256-1262.

373. Leung N.W. Management of viral hepatitis C // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2002. – V. 17 (Suppl. 1). – P. 146-154.

374. Lewindon P.J., Pereira T.N., Hoskins A.C. et al. The role of hepatic stellate cells and transforming growth factor-beta (1) in cystic fibrosis liver disease // Am. J. Pathol. – 2002. – V. 160. – P. 1705-1715.

375. Lieber Ch.S. Alcoholic Liver Disease: new treatments // J. Hepatology. – 2000. – V. 32. – P. 113-128.

376. Lieber C. Ethanol is inhibitor by rethynoid within a defined region of the X-gene // Gastroenterology. – 2004. – N 106. – P. 1085-1105.

377. Liu X., Wu H., Liu F., Huang M., Qiang O., Huang S. Effects of tumor necrosis factor alpha on the expression of connective tissue growth factor in hepatic stellate cells // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2001. – V. 9. – P. 15-17.

378. Llovet J.M., Fuster J., Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging and treatment of hepatocellular carcinoma // Liver Transplant. – 2004. – V. 10. – P. 115-120.

379. Lo S.Y., Selby M.G., On J.H. Interaction between hepatitis C virus care protein and E1 envelope protein // J. Virol. – 1990. – V. 70. – P. 5177-5182.

380. Lok A., Lai C.C. Factors determining the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis B surface antigen carriers: A comparison between families with clusters and solitary cases // Cancer. – 1998. – V. 61. – P. 1287-1291.

381. Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B // Hepatology. – 2001. – N 34. – P. 1225-1241.

382. London W.T., Evans A.A., McGlynn K.A. et al. Viral, host environmental risk tactors for hepatocellular carcinoma: a prospective study in haimen city, China // Intervirology. – 1995. – V. 38. – P. 155-161.

383. Lvov D.K., Samokhvalov E.L., Tsuda F. Prevalence of hepatitis C virus and distribution of its genotypes in Northern Eurasia // Arch. Virol. – 1996. – V. 141. – P. 1613-1622.

384. Madalinski K., Jonczyk M., Rybczynska J. i in. Serological markers tor hepatocellular carcinoma – modern trends // Central European J. Immunol. – 2005. – V. 30. – P. 32-35.

385. Mahoney F.J., Stewart K., Hu H. et al. Progress toward the elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in the United States // Arch. Intern. Med. – 1997. – V. 157. – P. 2601-2605.

386. Malkowski P., Pacholczyk M., Lagiewska B. i in. Rak watrobowokomorkowy – epidemiologia i leczenie // Przegl. epidemiol. – 2006. – T. 60, N 4. – S. 731-740.

387. Mancini M., Hadchouel M., Davis H.L. DNA-mediated immunization in a transgenic mouse model of the hepatitis B surface antigen chronic carrier state // Proct. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – V. 93. – P. 12496-12501.

388. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease // J. Hepatology. – 1999. – V. 31 (Suppl. 1). – P. 9-16.

389. Marcellin P. Treatment of patient with normal ALT levels // National Institute of Health Conference on Hepatitis C. – Bethesda, 1997. – P. 108-113.

390. Marinos G., Naoumov N.V., Rossol S. Tumor necrosis factor receptors in patients with chronic hepatitis B virus infection // Gastroenterol. – 1995. – V. 108, N 5. – P. 1453-1463.

391. Marusawa H., Uemoto S., Hijikata M. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen // Hepatology. – 2000. – V. 31. – P. 488-495.

392. Mathei C., Buntinx F., Damme P.V. Seroprevalence of hepatitis C markers among intravenous drug users in Western European countries: a systematic review // J. Viral Hepat. – 2002. – V. 9 (3). – P. 157-173.

393. Matsubara K., Tokino F. Integration of hepatitis B virus DNA and its implications for hepatocarcinogenesis // Mol. Biol. Med. 1990. – N 7. – P. 243-260.

394. Matzinger P. Tolerance, danger, and extended family // Ann. Rev. Immunol. – 1994. – V. 12. – P. 991-1045.

395. McGlynn K.A., Rosvold E.A., Lustbader E.D. et al. Susceptibility to hepatocellular carcinoma is associated with genetic variation in the enzymatic detoxification of aflatoxin B1 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – V. 92. – P. 2384-2387.

396. Mchrotra P.T., Wu D., Crim J.A. Effect of IL-12 on the generation of cytotoxic activity in human CD8+ T lymphocytes // J. Immunol. – 1998. – V. 151. – P. 2444-2452.

397. Mesquita P.E., Granato C.F.H., Castelo A. Risk factors associated with hepatitis C virus (HCV) infection among prostitutes and their clients in the city of Santos, Sao Paulo State Brazil // J. Med. Virol. – 1997. – V. 51. – P. 338-343.

398. Meyer zum Buschenfelde K.-H., Gerken G. Immune mechanisms in the production of liver disease // D. Zakin, T.D. Boyer. Hepatology. A textbook of liver disease. – 3d ed. – 1996. – V. 2. – P. 1243-1259.

399. Mihm S., Fyyazi A., Hartmann H. Analysis of hepatological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype // Hepatology. – 1997. – V. 25.– P. 735-740.

400. Milich D.R. Pathobiology of acute and chronic hepatitis B virus infection: an introduction // J. Viral hepatitis. – 1997. – V. 4. – P. 25-30.

401. Mitelman F. Recurrent chromosome aberrations in cancer // Mutat. Res. – 2000. – V. 462, N 2-3. – P. 247-253.

402. Mochizuki K., Hiramatsu N., Hayashi N. Fas antigen expression on liver tissues of patient with chronic hepatitis B // J. Hepatol. – 1996. – V. 24. – P. 1-7.

403. Mondelli M.U. Is there a role for immune responses in the pathogenesis of hepatitis C? // J. Hepatol. – 1996. – V. 25, N 2. – P. 232-239.

404. Mondelli M.U., Silini E. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes // J. Hepatol. – 1999. – V. 31. – P. 65-70.

405. Moradopour D., Wands J.R. The molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma // J. Viral Hepatitis. – 1994. – N 1. – P. 17-31.

406. Moreno A., Martinez C.J., Carreno V. Liver biopsy and the etiologic diagnosis of chronic hepatitis // J. Hepatol. – 1993. – V. 17. – P. 112-115.

407. Moriya K., Fujie H., Shintani Y. The core protein of hepatitis C virus induced hepatocellular carcinoma in transgenic mice // Nat. Med. – 1998. – V. 4. – P. 1065-1067.

408. Mosmann R.T., Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more // Immunology Today. – 1996. – V. 17. – P. 138-146.

409. Murrey C.J., Lopes A.D. Mortality by cause for eight region of the world: Global burden of disease study // Lancet. – 1997. – № 349. – P. 1269-1276.

410. Nagasue N., Galiza G., Kohno H. et al. Adverse effects of preoperative hepatic artery chemoembolization for resectable hepatocellular carcinoma: a retrospective comparison of 138 liver resections // Surgery. – 1999. – V. 106. – P. 81-86.

411. Nagasue N., Yukaya H., Ogawa Y. et al. Clinical experience with 118 hepatic resection for hepatocellular carcinoma // Surgery. – 1996. – V. 99, N 5. – P. 694-702.

412. Nagata Y., Hiraoko M., Akuta K. et al. Radiofrequency thermotherapy for malignant liver tumors // Cancer. – 1990. – N 65. – P. 1730-1736.

413. Nagorney D., van Heerden J., Ilstrup D. et al. Primary hepatic malignancy: Surgical management and determinants of survival // Surgery. – 1999. – V. 106, N 4. – P. 740-749.

414. Nalpas B., Pol S., Thepot S. Relationship between excessive alcohol drinking and viral infectious // Alcohol Alcoholism. – 1998. – V. 33. – P. 202-206.

415. Naoumov N.V., Chokshi E., Metivier E. Hepatitis C virus infection in the development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis // J. Hepatol. – 1997. – V. 27.– P. 331-336.

416. Nasir T., Azona H.S., Kaiser H.E. Apoptosis and pathogenesis of viral hepatitis C an update // In vivo. – 2000. – V. 14. – P. 297-300.

417. Negro F., Rizzetto M. Diagnosis of hepatitis delta virus infection // J. Hepatol. – 1995. – V. 22. – Suppl. 1. – P. 136-139.

418. Nelson D.R., Marousis C.G., Davis G. The role of hepatitis C virus – specific cytotoxic T lymphocytes in chronic hepatitis // J. Immunol. – 1997. – V. 158. – P. 1473-1481.

419. Neuman M.G., Benhamou J.P., Malkiewicz I.M., Ibrahim A., Valla D.C., Martinot-Peignoux M., Asselah T., Bourliere M., Katz G.G., Shear N.H., Marcellin P. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis C presenting minimal fibrosis // J. Viral Hepat. – 2002. – V. 9. – P. 134-140.

420. Nomali T., Harada A., Kurokawa T. et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma // Amer. J. Surg. – 1997. – V. 173, N 4. – P. 288-291.

421. Nousbaum J.B.S., Pol B., Nalpas P. Hepatitis C virus type 1b infection in France and Italy // Ann. Intern. Med. – 1995. – V. 122. – P. 161-168.

422. Offersen B.V., Borre M., Overgaard J. Quantification of angiogenesis as a prognostic marker in human carcinomas: a critical evaluation of histopathological methods for estimation of Vascular density // Eur. J. Cancer. – 2003. – V. 39. – P. 881-890.

423. Ohishi M., Sakisaka S., Koji T. The localization of HCV and the expression of Fas antigen in the liver of HCV-related chronic liver disease // Acta Histochem. Cytochem. – 1995. – V. 28. – P. 341-348.

424. Okanoue T., Yasui K., Sakamoto S. Circulating HCV-RNA genotype and liver histology in asymptomatic individuals reactive for anti-HCV antibody and their follow-up study // Liver. – 1996. – V. 16. – P. 241-247.

425. Okuda K. Hepatocellular carcinoma: recent progress // Hepatology. – 2002. – V. 15. – P. 948-955.

426. Oshita M., Hayashi N., Kasahara A. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C // Hepatology. – 1994. – V. 20. – P. 1115.

427. Pape G.R., Gerlach T.J., Diepolder H.M. Role of the specific T-cell response for clearance and control of hepatitis C virus // J. Viral. Hepat. – 1999. – V. 6 (Suppl. 1). – P. 36-40.

428. Paradis V., Laurendeau I., Vidaud M. Clonal analysis of macronodules in cirrhosis // Hepatology. – 1998. – V. 28. – P. 953-958.

429. Parerlini P., Poussin K., Ken M. et. al. Selective accumulation of the X-transcript of hepatitis B virys in patients negative for hepatitis B surface antigen with hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 1995. – V. 21. – P. 313-321.

430. Park G.J., Lin B.P., Ngu M.C Aspartate aminotransferase: alanine aminotransferase ratio in chronic hepatitis C interferon: is it a useful predictor of cirrhosis? // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – V. 15 (4). – P. 386-390.

431. Parkin D., Pisani P., Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 18 major cancers in 1995 // Int. J. Cancer. – 1998. – V. 54. – P. 594-606.

432. Pasetti G., Calzetti C, Antoni A.D. et al. Clinical features of hepatitis delta virus infection in a Northern Italian area // Infection. – 1998. – V. 16. – P. 345-348.

433. Paterlini P., Poussin K., Kew M. et al. Selective accumulation of the X-transcript of hepatitis B virus in patients negative for hepatitis B surface antigen with hepatocellulsr carcinoma // Hepatology. – 1995. – V. 21. – P. 313-321.

434. Pawlotsky J.M., Tsakiris L., Roudot-Thoraval F. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C // J. Infect. Dis. – 1995. – V. 171. – P. 1607-1610.

435. Peano G., Menardi G., Ponzetto A. HLA-DR5 antigen. A genetic factor influencing the outcome of hepatitis C infection? // Arch. Int. Med. – 1994. – V. 154. – P. 2733-2736.

436. Pelletier G, Ducreux M., Gay F. et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial // J. Hepatol. – 1998. – V. 29. – P. 129-134.

437. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver // Surgery. – 1991. – V. 110, N 4. – P. 726-735.

438. Persico M., Romano M. Alanin aminotransferase measurements and histological disease in hepatitis C (letter) // Lancet. – 1993. – V. 342. – P. 1369-1370.

439. Pessione F., Degos F., Marcelin P. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C Virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C // Hepatology. – 1998. – V. 27 (6). – P. 1717-1722.

440. Pons F., Varela M., Llovet J.M. Staging systems in hepatocellular carcinoma // H. P. B. – 2005. – N 7. – P. 35-41.

441. Pontisso P. HBsAg-viremia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HBc and anti-hepatitis C virus // Gastroenterology. – 2003. – N 105. – P. 1529-1533.

442. Pontisso P., Bellati G., Brunetto M. Hepatitis C virus RNA profiles in chronically infected individuals: do they relate to disease activity? // Hepatology. – 1999. – V. 29. – P. 585-589.

443. Popper H., Roth L., Purcell R.H. et al. Hepatocarcinogenicity of the woodchuck hepatitis virus // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1997. – N 84. – P. 866-870.

444. Popper H., Shafritz D.A., Hoofnagle J.H. Relation of the hepatitis B virus carrier state to hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 1997. – V. 7. – P. 764-771.

445. Poterucha J.I., Gross J.B. Hepatitis C after liver transplantation // Gastroenterology. – 1995. – V. 108. – P. 1314-1317.

446. Puti G., Magzini A., Stati T. Clinical, Histological and virological features of hepatitis C virus carries with persistently normal or abnormal alanin transaminase levels // Hepatology. – 1997. – V. 26. – P. 1393-1398.

447. Quiroga J.A., Binsbergen J.V., Wang C.V. Immunoglobulin M antibody to hepatitis C virus cor antigen; correlations with viral replication, histological, activity and liver disease outcome // Hepatology. – 1995. – V. 22. – P. 1635-1640.

448. Radkowski M., Kubicka J., Kisiel E. Detection of active hepatitis C virus and hepatitis G virus / GB virus C replication in bone marrow in human subjects // Blood. – 2000. – V. 95. – P. 3986-3989.

449. Ravaggi A., Natoli G., Primi D. et al. Intracellular localization of tull-length and truncated hepatitis C virus core protein expressed in mammalian cells // J. Hepatol. – 1994. – V. 20. – P. 833-836.

450. Ray R.B., Lagging L.M., Meyer K. Hepatitis C virus core protein cooperates with rat and transforms primary rat embrio fibroblasts to tumorigenic phenotype // J. Virol. – 1996. – V. 70. – P. 4438-4443.

451. Ray R.B., Meyer K., Ray R. Suppression of apoptotic cell death by hepatitis C virus core protein // Virology. – 1996. – V. 226. – P. 178-182.

452. Ray R.B., Steele R., Meyer K. Transcriptional repression of p53 promoter by hepatitis C virus core protein // J. Biol. Chem. – 1997. – V. 272. – P. 10983-10986.

453. Rayter S.I., Iwata K.K., Michitsch R.W. et al. Biochemical functions of oncogenes. In: Oncogenes (Ed. by Glover D.M., Hames B.D.), Oxford // University Press, New York, 1999. – P. 23-66.

454. Realdi G., Fattovich G., Hadziannis S. et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study // J. Hepatol. – 1994. – V. 21. – P. 656-666.

455. Rizetto M. Hepatitis delta: The virus and the disease // J. Hepatol. – 2000. – V. 11. – P. 145-148.

456. Rizzetto M., Durazzo M. Hepatitis delta virus (HDV) infections. Epidemiological and clinical heterogeneity // Ibid. – 2001. – V. 13, Suppl. 4. – P. 116-118.

457. Robinson W.S., Lutwick L.I. The virus of hepatitis, type B // N. Engl. J. Med. – 1976. – V. 295. – P. 1168-1175.

458. Rodger A.J., Jolley D., Thompson S.C. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life // Hepatology. – 1999. – V. 30, N 5. – P. 1299-1301.

459. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: "Eppur si muove!" // Eur. Cyt. Netw. – 1994. – V. 5. – P. 7-12.

460. Rosina R., Conoscitore P., Guppone R. et al. Changing pattern of chronic hepatitis D in southern Europe // Gastroenterology. – 1999. – V. 117. – P. 161 – 166.

461. Ross R.K., Yuan J.M., Yu M.C. et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma // Lancet. – 2002. – V. 339. – P. 943-946.

462. Rossol S., Marinos G., Carucci P. Interleukin-12 induction of Th1 cytokines is important for viral clearance in chronic hepatitis B // J. Clin. Invest. – 1997. – V. 99. – P. 3025-3033.

463. Roudot-Thoraval F., Bastie A., Pawlotsky J.-M. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6664 patients / / Hepatology. – 1997. – V. 26. – P. 485-490.

464. Sagnelli E., Stroffolini T., Ascione A. et al. The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy // J. Hepatol. – 2002. – V. 15. – P. 211-215.

465. Sagnelli E., Stroffolini T., Ascione A. et al. The epidemiology of hepatitis delta infection in Italy // J. Hepatol. – 2002. – V. 15. – P. 211-215.

466. Sakugawa H., Nakasone H., Kawakami Y. et al. Determination of hepatitis delta virus (HDV)-RNA in asymptomatic cases of HDV infection // Am. J. Gastroenterol. – 1997. – V. 92. – P. 2232-2240.

467. Sancher-Tapias J.M., Costa J., Mas A. et al. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in Western patients // Gastroenterology. – 2002. – V. 123. – P. 1848-1856.

468. Sanchez-Tapias J.M., Barrera J., Costa J. Hepatitis C virus infection in patients with nonalcoholic chronic liver disease // Ann. Intern. Med. – 1990.– V. 112. – P. 921-924.

469. Sangiovani A., Prati C.M., Fasani P. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients // J. Hepatol. – 2000. – V. 43. – P. 1303-1310.

470. Sato Y, Nakata K., Kato Y. et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein // N. Engl. J. Med. – 2003. – V. 328. – P. 1802-1806.

471. Schlehofer J.R., Gissmann L., Matz B., Hausen H. Herpes simplex virus induced amplification of SV40 sequences in transformed Chinese hamster cells // Int. J. Cancer. – 1993. – V. 32. – P. 99-103.

472. Schlipkoter U., Ponzetto A., Fuchs K. et al. Different outcomes of chronic hepatitis delta virus infection in woodchucks // Liver. – 2000. – V. 10. – P. 291-301.

473. Schlipkoter U., Ponzetto A., Fuchs K. et al. Different outcomes of chronic hepatitis delta virus infection in woodchucks // Liver. – 2000. – V. 10. – P. 291-301.

474. Schmidt M.V., Stapleton J.T., La Brecgue D.R. Surreptitious hepatitis C virus (HCV) infection detected in the majority of patients with chronic hepatitis and negative HCV antibody tests // J. Infect. Dis. – 1997. – V. 176, N 1. – P. 27-33.

475. Schmitt J., Mergener K., Gissmann L. et al. Amplification of bovine papillomavirus DNA by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, UV-irradiation, or infection by herpes simplex virus // Virology. – 1999. – V. 172. – P. 73-81.

476. Schulte-Hermann R., Bursch W., Grasl-Kraupp B. Active cell death (apoptosis) in liver biology and disease // Progress of liver disease / Eds. J.L. Boyer, R.K. Ockner. – 1995. – V. 13. – P. 1-36.

477. Schwartz B., Gibb W.J., Tran T. Aging effects on heart rate variation // J. Gerontol. – 1991. – V. 4. – P. 99-106.

478. Scotto G., Cibelli D.C., Palumbo E. Crioglobulinemia mista in pazienti con infezione da HCV e con Coinfezione HCV/HIV // Infez. Med. – 2004. – V. 12, N 2. – P. 101-107.

479. Searle J., Harmon B.V., Bishop C.J. The significance of cell death by apoptosis in hepatobiliary disease // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – V. 2. – P. 77-96.

480. Sebdlaczek N., Jia J.D., Bauer M. et al. Proliferating bile duct epithelial cells are a major source of connective tissue growth factor in rat biliary fibrosis // Am. J. Pathol.– 2001.– V. 158. – P. 1239-1244.

481. Seitz H.K., Lieber Ch.S., Simonovski U.A. Alcohol Hr-s G.A. Barta. – Heidelberg, 2000. – P. 606.

482. Sherlock Sh. Introduction: combination antiviral therapy in chronic hepatitis C // J. Hepatol. – 1995. – V. 23. – P. 1-2.

483. Sheth S.G., Flamm S.L., Gordon E.D., Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – V. 93 (1). – P. 44-48.

484. Shi S.T., Polyark S.J., Tu H. Hepatitis C virus NS5A colocalizes with the core protein on lipid droplets and interacts with apolipoproteins // J. Virol. – 2002. – V. 292. – P. 198-210.

485. Shih C.M., Lo S.J., Miyamura T. et al. Suppression of hepatitis B virus expression and replication by hepatitis C virus core protein in HUH-7 cels // J. Hepatol. – 1993. – V. 67. – P. 5823-5832.

486. Shindo M., Ken A., Okuno T. Varying incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C responding differently to interferon therapy // Cancer. – 1999. – V. 85. – P. 1943-1950.

487. Shiratoni Y., Shino S., Immamura M. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B and C viral infection in Japan // Hepatology. – 1995. – V. 22. – P. 1027-1033.

488. Shiratori Y., Kianmanesh R., Mazzaferro V. et al. Clinicopathologic features and prognostic factors of hepatocellular carcinoma // Cancer. – 2007. – N 80. – P. 2060-2067.

489. Shiratori Y., Yoshida H., Omata M. Different clinicopathological features of hepatocellular carcinoma in relation to causative agents // J. Gastroenterol. – 2001. – V. 36. – P. 73-78.

490. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus // Hepatology. – 1995. – V. 21. – P. 540-583.

491. Simmonds P., Holmes H.G., Cha T.A. Classificationof hepatitis C vitus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS5 region // J. Gen. Virol. – 1993. – V. 74. – P. 2391-2399.

492. Soto B., Sanchez-Quijano A., Rodrigo L. Human immunodeficiency virus interferon modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis // J. Hepatol. – 1997. – V. 26. – P. 1-5.

493. Starzl T.H., Iwatsuki S. Liver resection for primary hepatic neoplasm // Act. Chir. Austr. – 1998. – N 4. – P. 374-379.

494. Stolz D.B., Michalopoulos G.K. Differential modulation of hepatocyte growth factor-stimulated motility by transforming growth factor в on rat liver epithelial cell in vitro // J. Cell. Physiol. – 1998. – V. 75. – P. 30-40.

495. Su Q., Schroder C.H., Hofman W.J. et al. Expression of hepatitis B virus X-protein in HBV-infected human livers and hepatocellular carcinomas // Hepatology. – 1998. – V. 27, N 4. – P. 1109-1120.

496. Sypsa V., Touloumi G., Papatheodiridis G.V. et al. Future trends of HCV-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma under currently available treatments // J. Hepatol. – 2004. – V. 40 (suppl. 1). – P. 84.

497. Tabor E., Kobayashy K. Current issues in hepatocellular carcinoma: Hepatitis B virus, hepatitis C virus and the p53 tumor suppressor gene // Viral hepatitis and liver disease: Proceeding of the 1993 international symposium on viral hepatitis and liver disease. – Tokyo, 1994. – P. 669-671.

498. Tabor E., PonzettoA., Gerin J., Gerety R.J. Does delta agent contribute to fulminant hepatitis? // Lancet. – 2003. – V. 1. – P. 765-766.

499. Takada A., Taylor A. Alcohol, immunity and cancer. – Boca Raton, Fl., CRC press, 2002. – 410 p.

500. Takada S. The hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma // J. Virol. – 2000. – N 64. – P. 882-886.

501. Takahashi K., Takahashi T., Takahashi S. Difference in quasispecies of the hypervariable region of hepatitis C virus between alcoholic and non alcoholic patients // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – V. 16. – P. 416-423.

502. Tamori A., Nishiguchi S., Kubo S. et al. Possible contribution to hepatocarcinogenesis of X-transcript of hepatitis B virus in Japanese patients with hepatitis C virus // Hepatology. – 1999. – V. 29, N 5. – P. 1429-1434.

503. Tanabe G., Nuruki K., Baba Y. A comparison of hepatocellular carcinoma associated with HBV or HCV infection // Hepatogastroenterology. – 1999.– V. 46. – P. 2442-2446.

504. Tanaka S., Takenaka K., Matsumata T., Mori R., Sugimachi K. Hepatitis C virus replication is associated with expression of transforming grows factor-alpha and insulin like grows factor-II in cirrhotic livers // Dig. Dis. Sci. – 1996. – V. 41. – P. 208-215.

505. Tani M., Edamoto Y., Kanai S. et al. Results of 90 consecutive hepatectomies for hepatocellular carcinoma: a multivariate analysis of survival // Semin. Oncol. – 1997. – V. 24, N 2 (Suppl. 6). – P. S6-S16.

506. Tariverdian G., Buselmaicr W. Humangenetik. Springer Verlag. – Berlin-Heidelberg-New York, 2004. – P. 169-174.

507. Tassopoulos N.C., Volpes R., Pastore G. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (pre-core mutant) chronic hepatitis B. Lamivudine precore mutant study group // Hepatology. – V. 29. – P. 889-896.

508. Taylor J.M. Hepatitis delta virus // Intervirology. – 1999. – V. 42. – P. 173-178.

509. Thomas M.B. Hepatocellular Carcinoma: The Need for Progress // J. Clin. Oncol. – 2005. – N 23, V. 13. – P. 2892-2899.

510. Thursz M., Kwiatkowski D., Allsopp C. Association between an MHC class II allele and clearance of hepatitis B virus in the Gambia // N. Engl. J. Med. – 1995. – V. 332. – P. 1065-1069.

511. Thursz M., Yallop R., Goldin R. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus // Lancet. – 1999. – V. 354. – P. 2119-2124.

512. Tiggelman A.M., Boers W., Linthorst C. Collagen synthesis by human liver (myo)fibroblasts in culture: evidence for a regulatory role of IL-1 beta, IL-4, TGF beta and IFN gamma // J. Hepatol. – 1995. – V. 23. – P. 307-317.

513. Touzet S., Kraemer L., Colin C. Epidemiology of hepatitis C virus infection in seven European Union countries: a critical analysis of the literature // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – V. 12. – P. 667-678.

514. Tsai J., Principe A., Belghiti J. et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma // Br. J. Cancer. – 2007. – N 76. – P. 968-974.

515. Tsai S.L., Liaw Y.F., Chen M.H. Detection of type 2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: implication for hepatitis C chronicity // Hepatology. – 1997. – V. 25. – P. 449-459.

516. Tsuda H., Hirohaski S., Shimamoto Y. Clonal origin of atypical adenomatous hyperplasia and clonal identity with hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. – 1998. – V. 95. – P. 1664-1666.

517. Tsukamoto H., Cheng S., Blaner W.S. Effects of dietary polyunsaturated fat on ethanol-induced Ito cell activation // Am. J. Physiol. – 1996. – V. 270. – P. G581-586.

518. Tsukuma H., Hiyma T., Tanaka S. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease // N. Engl. J. Med. – 1993. – V. 328. – P. 1797-1801.

519. Tsuzuki T., Sugioka A., Ueda M. et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma // Surgery. – 1990. – V. 107, N 5. – P. 511-520.

520. Tu Zhenxing, Yin Zhenfeng, Wu Menchao. Prospective study on the diagnosis of hepatocellular carcinoma by using alpha-fetoprotein reactive to lentil lectin // Chin. Med. Sci. J. – 2002. – V. 7. – P. 191-196.

521. Tu Zhenxing, Yin Zhenfeng, Wu Menchao. Prospective study on the diagnosis of hepatocellular carcinoma by using alpha-fetoprotein reactive to lentil lectin // Chin. Med. Sci. J. – 2002. – V. 7. – P. 191-196.

522. Vail B.A. Management of chronic viral hepatitis // Am. Fam. Physician. – 1997. – V. 55. – P. 2749-2756.

523. Van Damme P. Hepatitis B – a global problem // J. Viral Hepatitis. – 1995. – V. 3. – P. 4-7.

524. Vano N., Vatsuhashi H. Epidemiology and long term prognosis of hepatitis C virus infection in Japan // Gut. – 1993. – V. 34, N 2. – P. 13-16.

525. Vento S., Cainelli F. Does hepatitis C virus cause severe liver disease only in people who drink alcohol? // Lancet Infect. Dis. – 2002. – V. 2 (5). – P. 303-309.

526. Vetter D., Wenger J.J., Bergier J.M. et al. Transcatheter oly chemoemboluzation in the management of advanced hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Result of a western comparative study in 60 patients // Hepatology. – 2001. – V. 13. – P. 427-433.

527. Villano S.A., Vlachov D., Nelson K.D. Persistence of viremia and importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection // Hepatology. – 1999. – V. 29. – P. 908-914.

528. Viviani V. The spectrum of extrahepatic menifestations in hepatitis C virus infrction // Epidemiol. Prev. – 1997. – V. 21. – P. 129-136.

529. Vokoyama H., Ishii H., Moriya S. Relationship between hepatitis C virus subtypes and clinicae features of liver disease seen in alcoholics // J. Hepatol. – 1995. – V. 22, N 2. – P. 130-134.

530. Walsh K.M., Timms P., Campbell S. Plasma levels of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 and 2 (TIMP-1 and TIMP-2) as noninvasive markers of liver disease in chronic hepatitis C: comparison using ROC analysis // Dig. Dis. Sci. – 2002 – V. 44. – P. 624-630.

531. Wang L.Y., You S.L., Lu S.N. Risk of hepatocellular carcinoma and habits of alcohol drinking, betel quid chewing and cigarette smoking: a cohort of 2416 HBsAg-seropositive and 9421 HBsAg-seronegative male residents in Taiwan // Cancer Causes Control. – 2003. – V. 14. – P. 241-250.

532. Wang X.W., Hussain S.P., Huo T.I. et al. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma // Toxicology. – 2002 – V. 181-182. – P. 43-47.

533. Wawrzynowicz-Syczewska M., Urbanowicz W. Diagnozowanie i leczenie zakazen HBV i HCV // Przegl. Epidemiol. – 1993. – N 47. – S. 417-419.

534. Weitz I.C., Liebman H.A. Desy-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma: A critical review // Hepatology. – 2003. – V. 18. – P. 880-997.

535. Westin J., Lagging L.M., Spak F. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection // J. Viral. Hepat. – 2002. – V. 9 (3). – P. 235-241.

536. Wiesenauer C.A., Yip-Schneider M.T., Wang Y. et al. Multiple anticancer effects of blocking MEK-ERK signaling in hepatocellular carcinoma // J. Am. Coll. Surg. – 2004. – V. 198. – P. 410-421.

537. Wiley T.E., McCarthy M., Breidi L. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection // Hepatology. – 1998. – V. 28. – P. 805-809.

538. Willson R.A. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis // Amer.J.Gastroenterol. – 1997. – V. 92, N 1. – P. 4-17.

539. Woitas R.P., Lechmann M., Jung G. CD30 induction and cytokine profiles in hepatitis C virus core-specific peripheral blood T lymphocytes // J. Immunol. – 1997. – V. 159. – P. 1012-1018.

540. Wong J.B., Mc Quillan G.M., Mc Hutchinson J.G. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States // Am. J. Public. Health. – 2000. – V. 90. – P. 1562-1569.

541. Wozniakowska-Gesicka T., Wisniewska-Ligier M., Zeman K. Prognostic value of natural killer cells monitoring in the course of IFN-alpha therapy in children with chronic hepatitis C // Pol. Merkuriusz. Lec. – 2000. – V. 8. – P. 376-377.

542. Wu J.Ch., Chen T.Z., Huang Y.S. et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: Significance of viremia detected by polymerase chain reaction // Gastroenterology. – 1995. – V. 108. – P. 796-802.

543. Wu J.Ch., Choo K.B., Chen Ch.M. et al. Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D // Lancet. – 1995. – V. 346. – P. 939-941.

544. Yamanaka T., Shiraki K., Nakazaawa S. Impact of hepatitis B and C virus infection on the clinical prognosis of alcoholic liver cirrhosis // Antocancer Res. – 2001. – V. 21. – P. 2937-2940.

545. Yang H-I., Lu S-N., Liaw Y-F. et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma // N. Engl. J. Med. – 2002. – N 347. – P. 168-174.

546. Yen F.S., Shen K.N. Epidemiology and early diagnosis of primary liver cancer in China // Adv. Cancer Res. – 1996.– V. 47. – P. 297-329.

547. Yokoi H., Noguchi T., Kawarada Y. et al. Mode of tumor spread in small hepatocellular carcinoma and prognosis after hepatic resection of hepatocellular carcinoma // Hep. Gastroenterol. – 1992. – V. 39. – P. 182-187.

548. Yoshikura H., Hijikata M. Replication of hepatitis C virus // J. Viral. Hepatitis. – 1996. – V. 3. – P. 3-11.

549. Yu M. Hepatitis B and C viruses, alcohol, cirrhosis and hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 2007. – N 25. – P. 1237-1245.

550. Zarski J.P., Marcellin P., Cohard M. et al. Comparison of anti-HBe-positive and HBe Ag- negative chronic hepatitis B in France // J. Hepatol. – 1994. – V. 20. – P. 636-640.

551. Zavaglia C., Bortolon C., Ferrioli G. HLA typing in chronic type B, C, and D hepatitis // J. Hepatol. – 1996. – V. 24. – P. 658-666.

552. Zavalgia C., Mondazzi L., Maggi G. Are alanine aminotransferase, hepatitis B virus DNA or IgM antibody to hepatitis B core antigen serum levels predictors of histological grading in chronic hepatitis B? // Liver. – 1997. – V. 17. – P. 83-88.

553. Zein N.N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes // Clin. Microbiol. Rev. – 2000. – V. 13. – P. 223-235.

554. Zein N.N. Interferons in the management of viral hepatitis // Cytokines Cell. Mol. Ther. – 1998. – V. 4. – P. 229-241.

555. Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2004. – N 130, V. 7. – P. 417-422.

Монографія

Андрейчин Михайло Антонович
Дрижак Володимир Іванович
Рябоконь Олена Вячеславівна
Копча Василь Степанович

Вірусні гепатити і рак печінки

Технічний редактор *С.Т. Демчишин*
Дизайн обкладинки *О.М. Качало*
Комп'ютерне верстання *Я.Д. Теслюк*

Підп. до друку 27.01.2010. Формат 60х84/16.
Папір офсет. №1. Гарн. "Times". Друк офсет.
Ум. друк. арк. 10,93. Обл.-вид. арк. 10,88.
Тираж 500 пр. Зам. № 2.

Видавець і виготівник
Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів
видавничої справи ДК №2215 від 16.06.2005