

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.36-073.756.8:681.31

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-3-241-250>

Поступила в редакцию 23.03.2024

Received 23.03.2024

О. Е. Кузнецов<sup>1</sup>, В. М. Цыркунов<sup>2</sup>, М. В. Ершова<sup>3</sup>, И. Л. Парай<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Гродненская университетская клиника, Гродно, Республика Беларусь

## ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ ПЕРВИЧНОМ РАКЕ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННОМ С ВИРУСАМИ

**Аннотация.** В настоящее время в мире ежегодно регистрируется около 1 млн новых случаев рака печени (РП), являющегося причиной смерти 85 % пациентов.

Цель исследования – установить особенности изменения биохимических показателей крови при РП на фоне персистенции ДНК/РНК вирусов.

Обследованы 247 пациентов с морфологически установленным РП, гепатитом и здоровые лица. Предметом исследований являлись биохимические и молекулярно-биологические показатели ДНК/РНК вирусов. Установлено, что характер биохимических сдвигов и нарушений у пациентов с РП указывает на одновременное нарушение большинства физиологических функций паренхиматозных органов. В то же время там формируются синдромы цитолиза, холестаза, иммунных и аутоиммунных нарушений, основная роль в которых отводится инфекционному (ДНК/РНК вирусов) и онкологическому процессам. Наиболее важными биохимическими маркерами при РП являются показатели ферментов (АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, альфа-амилазы), билирубина, креатинина, альбумина, триглицеридов, гаммаглобулинтранспептидазы, микроэлементов (биогенных – магния, фосфора, кальция). Среди выявленных при РП вирусов ведущая роль принадлежит верифицируемым в ткани опухоли вирусам VEB и HHV6, которые формируют стойкие биохимические изменения.

**Ключевые слова:** гепатит, рак печени, биохимические показатели, вирусы, метаболизм

**Для цитирования:** Изменения биохимических показателей крови при первичном раке печени, ассоциированном с вирусами / О. Е. Кузнецов [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 241–250. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-3-241-250>

Aleh E. Kuzniatsou<sup>1</sup>, Vladimir M. Tsyrukunov<sup>2</sup>, Marina V. Ershova<sup>3</sup>, Irina L. Parai<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, Grodno, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Grodno University Clinic, Grodno, Republic of Belarus

## CHANGES IN BIOCHEMICAL BLOOD INDICATORS IN PRIMARY LIVER CANCER ASSOCIATED WITH VIRUSES

**Abstract.** Currently, about million new cases of liver cancer (LC) are being registered annually in the world, causing death in 85 % of patients.

The purpose of the study is to establish the features of changes in biochemical blood parameters in RP against the background of persistence of DNA/RNA viruses.

Patients ( $n = 247$ ) with morphologically established liver cancer, hepatitis and healthy individuals were examined. The subject of research was the biochemical and molecular biological parameters of DNA/RNA viruses. It was established that the nature of biochemical changes and disorders in patients with liver cancer indicates a simultaneous violation of most physiological functions of parenchymal organs, in which syndromes of cytotoxicity, cholestasis, immune and autoimmune disorders are simultaneously formed, the main role in which belongs to infectious (DNA/RNA viruses) and oncological processes. The most important biochemical markers in liver cancer are enzymes (AST, ALT, ALP, LDH, alpha-amylase), bilirubin, creatinine, albumin, triglycerides, GGTP, microelements (biogenic – magnesium, phosphorus, calcium). Among the viruses detected during liver cancer, the leading role belongs to viruses verified in tumor tissue, the presence of which causes persistent biochemical changes: VEB and HHV6.

**Keywords:** hepatitis, liver cancer, biochemical parameters, viruses, metabolism

**For citation:** Kuzniatsou A. E., Tsyrukunov V. M., Ershova M. V., Parai I. L. Changes in biochemical blood indicators in primary liver cancer associated with viruses. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya medytsynskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2024, vol. 21, no. 3, pp. 241–250 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2024-21-3-241-250>

**Введение.** Актуальность борьбы с онкологическими заболеваниями определяется трудностями их верификации, медицинской, социальной и экономической значимостью этих процессов и высоким уровнем летальности, что позволяет отнести проблему ранней диагностики к одной из ключевых [1].

В настоящее время в мире ежегодно регистрируется около 1 млн новых случаев рака печени (РП), являющегося причиной смерти 85 % пациентов. Частота его увеличивается по мере старения населения, достигая пика у лиц в возрасте около 70 лет. Беларусь относится к странам с невысоким уровнем заболеваемости РП, однако почти в 35 % случаев РП диагностируется на III и IV стадиях, а 5-летняя выживаемость варьируется от 60,6 до 14,5 % [2, 3].

По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 г. хроническим гепатитом В или С страдали 354 млн человек и около 3 млн человек заразились за год. На гепатиты В и С приходилось 96 % из 1,1 млн смертей от всех вирусных гепатитов и до 2 млн случаев смертельных исходов вследствие развития циррозов печени и гепатоцеллюлярной карциномы [4, 5].

Среди опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) заболеваемость и смертность от рака гепатопанкреатобилиарной зоны составляют 37 и 48 %, а доля РП – 25 и 33 % соответственно. За последние 20 лет заболеваемость РП в Беларуси увеличилась на 45,7 % (ежегодный прирост – на 1,7 %), а к 2025 г. прогнозируется увеличение на 5,9 % [6–8].

Абсолютно точных методов ранней диагностики РП нет. Лучевые (УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфия, ПЭТ) и инструментальные (целиакография, чрескожная пункционная биопсия) методы исследования не позволяют надежно диагностировать очаговые поражения печени диаметром менее 3–5 мм, что могло бы существенно изменить тактику лечения пациентов. Поскольку печень обладает высокими регенераторной и компенсаторной возможностями, то использование даже таких наиболее чувствительных биохимических показателей, характеризующих ее функцию, как онкомаркеры, не всегда позволяет достоверно диагностировать наличие опухолей печени не только мелких, но и средних размеров. Современные технологии оставляют определенный шанс на продление жизни этой категории пациентов [9, 10].

К настоящему времени описано множество биологических маркеров, определение которых в клетках, тканях или жидкостях организма может способствовать не только выявлению РП, но и служить индикатором биологических особенностей или распространенности РП в организме. В настоящее время предметом исследований является определение маркеров, которые позволят диагностировать опухоль, оценить риски развития заболевания и служить биологическим индикатором опухолевого процесса [11, 12].

Попытки повысить эффективность диагностики РП, разработать полифункциональные методы исследования представляются важными. Наряду с известными морфологическими критериями, дающими представление о местном распространении опухолевого процесса (количество образований и их локализация, степень поражения регионарных лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов), комплекс методик дополнен показателями, характеризующими функциональное состояние ЖКТ в целом (поглотительно-выделительная функция, функция желчного пузыря, сфинктерного аппарата, желчных протоков, соотношение двигательных и секреторных функций, количественное определение дуоденогастрального рефлюкса и эвакуаторной функции желудка и др.) [8]. Противоречивые результаты немногих публикаций последних лет не позволяют судить о клинической значимости этих методов.

Таким образом, несмотря на определенный прогресс в диагностике и лечении РП, внедрение в клиническую практику современных методов терапии злокачественных новообразований печени остается одной из сложнейших проблем гепатологии и онкологии.

Цель исследования – установить особенности изменения биохимических показателей крови при раке печени на фоне персистенции ДНК/РНК вирусов.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования являлись образцы сыворотки крови пациентов с установленным диагнозом РП и вирусным гепатитом (С, В). Время установления диагноза – от 6 мес. до 13 лет. Возраст обследуемых на момент постановки диагноза – от 39 до 87 лет ( $61,8 \pm 13,7$  года). Диагноз онкологического заболевания подтвержден морфологи-

ческими методами (патоморфологическая лаборатория Гродненского областного клинического патологоанатомического бюро) в соответствии с Международной гистологической классификацией [13]. Протоколы экспериментов одобрены локальным этическим комитетом УО «ГрГМУ», протокол № 3 от 23.02.2022.

Материалом для исследования служили образцы сыворотки крови лиц, проживающих в Гродненском регионе (получены при обращении за медицинской помощью в региональный онкологический диспансер Гродненской университетской клиники, Гродненскую областную инфекционную клиническую больницу, профессорский консультационный центр Гродненского государственного медицинского университета), и образцы тканей печени лиц с опухолевым процессом (гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)) из Гродненского областного клинического патологоанатомического бюро.

Общее количество обследованных составило 167 пациентов. Все они были разделены на три группы: группа 1 ( $n = 66$ ) – пациенты с хроническим гепатитом С (ХГС), группа 2 ( $n = 60$ ) – пациенты с хроническим гепатитом В (ХГВ), группа 3 ( $n = 41$ ) – пациенты с морфологически установленным РП, отнесенным к С22 (гепатоцеллюлярный рак). Группа 4 (контрольная) была представлена образцами крови 80 практически здоровых лиц (46 (57,5 %) мужчин и 34 (42,5 %) женщин (средний возраст  $56,5 \pm 8,3$  года (min – 42 года, max – 68 лет)), не имевших злокачественного новообразования и маркеров вирусных инфекций на момент обследования, у которых не было родственников с онкопатологией. Исследуемым материалом во всех группах была сыворотка крови, в группе 3 – дополнительно ткань печени.

Предметом исследований являлись биохимические показатели крови: железо (Fe), кальций (Ca), магний (Mg), фосфор (P), общий белок, общий билирубин, глюкоза, мочевины, креатинин, холестерин, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), С-реактивный белок (СРБ), мочевиная кислота, триглицериды, альбумин, щелочная фосфатаза (ЩФ), альфа-амилаза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), гаммаглобулинотранспептидаза (ГГТП), иммуноглобулины А, М, G (IgA, IgM, IgG) и молекулярно-биологические маркеры ДНК/РНК вирусов – VEB/ВЭБ, HBV/ВГВ, HCV/ВГС, CMV/ЦМВ, HSV1/2/ВПГ 1/2 типа, HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) / ВПЧ (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59).

Спектр биохимических показателей крови определяли на анализаторе BS-330 (Mindray, Китай), используя реагенты производства Diasense (Беларусь).

Молекулярно-биологическое исследование вирусной ДНК/РНК выполняли в экстрактах тканей печени, опухолевые образцы которых получены в Гродненском областном клиническом патологоанатомическом бюро, и в образцах крови. Выделение и детекцию ДНК/РНК (ПЦР-анализ) проводили согласно инструкциям производителя (тест-системы Promega, США, и «АмплиСенс», Россия) в автоматическом режиме на амплификаторе RotorGene (Германия). Контроль количественных и качественных характеристик ДНК/РНК осуществляли на спектрофотометре BioPhotometer Plus (Германия).

Результаты, полученные в ходе исследования, заносили в оригинальную базу данных. Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета прикладных статистических программ SPSS (StatSoft, Inc. STA999K347156-W). Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверными при  $p < 0,05$ . Из методов математической обработки применяли: изучение вида распределения и получение числовых характеристик (математическое ожидание среднего –  $M$  и среднего квадратического отклонения –  $\pm\sigma$ ; критерий Стьюдента ( $t$ ), тест Манна–Уитни ( $U$ ), тест Вилкоксона ( $Z$ ); выявление взаимосвязи между двумя переменными с помощью коэффициента корреляции Пирсона, анализа Спирмена ( $r$ ).

**Результаты исследования.** Частота выявления вирусной ДНК/РНК в образцах экстрактов ткани и крови обследуемых групп представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в образцах ткани при РП преобладали ДНК HSV1/2 (56,1 %), ДНК HBV (24,4 %), ДНК CMV и РНК HCV (по 17,1 %). При ХГС с высокой частотой выявляли в крови РНК HCV (89,4 %), что подтверждало данный диагноз, реже – ДНК HSV1/2 (25,7 %). При ХГВ ДНК HBV

Таблица 1. Частота выявления ДНК/РНК вирусов в образцах ткани и крови в группах  
 Table 1. Frequency of detection of DNA/RNA viruses from tissue and blood samples in groups

Показатель, образец	Кол-во пациентов		Женщины		Мужчины	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
<i>Рак печени, ткань (n = 41)</i>						
HPV	2	4,9	0	0	2*	4,9
HSV1/2	23	56,1	15	36,6	8	19,5
CMV	7	17,1	2	4,9	5	12,2
VEB	1	2,4	1	2,4	0	0
HBV	2	4,8	1	2,4	1	2,4
HCV	7	17,1	1	2,4	6	14,7
HHV6 (ВПГ6)	10	24,4	1	2,4	9	21,9
<i>ХГС, кровь (n = 66)</i>						
HPV	0	0	0	0	0	0
HSV1/2	17	25,7	8	12,1	9	13,6
CMV	4	6,0	2	3,0	2	3,0
VEB	1	1,5	0	0	1	1,5
HBV*	0	0	0	0	0	0
HCV*	59	89,4	21	31,8	38	57,6
HHV6 (ВПГ6)	4	6,0	1	1,5	3	4,5
<i>ХГВ, кровь (n = 60)</i>						
HPV	0	0	0	0	0	0
HSV1/2	14	23,3	7	11,6	7	11,6
CMV	5	8,3	3	5,0	2	3,3
VEB	2	3,2	1	1,6	1	1,6
HBV*	57	95,0	26	43,3	31	51,7
HCV*	0	0	0	0	0	0
HHV6 (ВПГ6)	4	6,6	2	3,3	2	3,3
<i>Контроль, кровь (n = 80)</i>						
HPV	9	11,25	8	10	1	1,25
HSV1/2	33	41,25	15	18,75	18	22,5
CMV	8	10,0	5	6,25	3	3,75
VEB	11	13,75	7	8,75	4	5
HBV	0	0	0	0	0	0
HCV	0	0	0	0	0	0
HHV6 (ВПГ6)	1	1,25	1	1,25	0	0

\* Исследование выполнялось как при первичном обращении пациента за медицинской помощью, так и при динамическом наблюдении за пациентом.

в крови выявлена у 95,0 % пациентов, ДНК HSV1/2 – у 23,2 %. В крови лиц контрольной группы чаще выделяли ДНК HSV1/2 (41,25 %), реже – ДНК VEB (13,75 %), ДНК HPV (11,25 %) и ДНК CMV (10,0 %). Частота выделения ДНК/РНК других вирусов в ткани РП и сыворотке крови при ХГВ и ХГС была менее 10 %.

Удельный вес ДНК/РНК-микст вирусов в тканях опухолей (более одной ДНК/РНК в образце) при РП составил 11/9,1 %. Варианты микст были представлены следующими сочетаниями: по два случая – ЦМВ и HHV6, ВПГ 1/2 типа и HHV6, ВПГ1/2 типа и ЦМВ; по одному случаю – ЦМВ и HCV, ВПГ 1/2 типа + HCV + HHV6, HCV и HHV6, HBV и ВЭБ и ЦМВ + HCV + HHV6.

Данные сравнительного анализа биохимических исследований крови обследуемых лиц приведены в табл. 2. При анализе результатов ориентировались как на референтные значения [14], так и на показатели контрольной группы. При выборе биохимических маркеров крови руководствовались

Таблица 2. Результаты биохимических исследований сыворотки крови обследуемых лиц (M ± m)

Table 2. Biochemical results of blood serum of the examined individuals (M ± m)

Показатель	Группа 1 (n = 66)	Группа 2 (n = 60)	Группа 3 (n = 41)	Группа 4 (n = 80)	p
Общий белок, г/л	68,1 ± 4,54	50,9 ± 15,65	60,3 ± 14,50	68,8 ± 9,07	$p_{2-4} = 0,002$ $p_{3-4} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,006$ $p_{2-3} = 0,002$
Альбумин, г/л	43,3 ± 4,36	47,1 ± 3,51	46,7 ± 3,80	48,4 ± 4,24	$p_{1-5} = 0,006$ $p_{1-3} = 0,006$
Общий билирубин, мкмоль/л	26,9 ± 12,14	34,9 ± 20,48	48,9 ± 11,49	10,3 ± 3,90	$p_{1-4} = 0,002$ $p_{2-4} = 0,0009$ $p_{3-4} = 0,00001$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,001$
Мочевина, ммоль/л	5,0 ± 1,57	5,3 ± 1,12	5,3 ± 1,12	5,7 ± 1,52	$p_{1-4} = 0,04$
Креатинин, мкмоль/л	84,3 ± 13,22	95,6 ± 22,54	93,7 ± 19,46	104,7 ± 23,63	$p_{1-4} = 0,005$ $p_{3-4} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,03$
Холестерол, ммоль/л	5,3 ± 1,09	5,3 ± 0,82	5,1 ± 1,29	4,9 ± 1,35	$p > 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	1,3 ± 0,86	0,8 ± 0,37	0,9 ± 0,43	0,9 ± 0,59	$p_{1-4} = 0,004$ $p_{1-3} = 0,009$
ЛПВП, ммоль/л	1,5 ± 0,55	1,7 ± 0,33	1,7 ± 0,33	1,9 ± 0,42	$p_{1-4} = 0,01$ $p_{2-4} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,002$
ЛПНП, ммоль/л	3,68 ± 0,84	3,7 ± 0,87	3,5 ± 0,97	3,1 ± 0,84	$p_{1-4} = 0,01$ $p_{2-4} = 0,02$
Глюкоза, моль/л	5,5 ± 1,36	4,6 ± 0,98	9,4 ± 3,72	5,3 ± 0,92	$p_{2-4} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,00001$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,0001$
ГГТП, Ед/л	122,2 ± 52,38	30,5 ± 14,66	39,3 ± 17,15	18,3 ± 7,87	$p_{1-4} = 0,03$ $p_{2-4} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,01$
АлАТ, Ед/л	85,9 ± 18,11	49,7 ± 21,92	50,4 ± 15,67	30,3 ± 14,84	$p_{1-4} = 0,005$ $p_{2-4} = 0,003$ $p_{3-4} = 0,02$
АсАТ, Ед/л	66,9 ± 20,46	31,2 ± 10,15	38,0 ± 11,52	25,3 ± 10,73	$p_{1-4} = 0,004$ $p_{2-4} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,009$
Коэффициент де Ритиса	0,77	0,62	0,75	0,83	$p_{1-4} = 0,04$ $p_{2-4} = 0,02$ $p_{3-4} = 0,03$
ЩФ, Ед/л	218,6 ± 67,39	192,3 ± 66,18	148,3 ± 72,28	21,2 ± 8,35	$p_{1-4} = 0,00001$ $p_{2-4} = 0,00001$ $p_{3-4} = 0,00001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,04$
Альфа-амилаза, Ед/л	61,9 ± 24,99	68,2 ± 18,66	55,6 ± 21,78	43,4 ± 9,39	$p_{1-4} = 0,004$ $p_{2-4} = 0,0001$ $p_{3-4} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,02$
ЛДГ, Ед/л	411,8 ± 76,32	371,6 ± 167,33	375,0 ± 152,34	343,9 ± 47,11	$p_{1-4} = 0,002$
Fe, мкмоль/л	19,9 ± 12,34	21,6 ± 6,54	19,4 ± 9,04	15,5 ± 4,08	$p_{2-4} = 0,02$
Ca, ммоль/л	2,6 ± 0,15	2,5 ± 0,28	2,3 ± 0,38	2,1 ± 0,44	$p_{1-4} = 0,002$ $p_{2-4} = 0,002$ $p_{3-4} = 0,04$ $p_{1-3} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,06$

Показатель	Группа 1 (n = 66)	Группа 2 (n = 60)	Группа 3 (n = 41)	Группа 4 (n = 80)	p
Mg, ммоль/л	0,8 ± 0,25	0,8 ± 0,07	0,9 ± 0,14	1,1 ± 0,12	$p_{1-4} = 0,002$ $p_{2-4} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,004$
P, ммоль/л	1,1 ± 0,17	0,9 ± 0,12	0,9 ± 0,16	0,9 ± 0,12	$p_{1-4} = 0,01$ $p_{2-4} = 0,04$ $p_{1-3} = 0,008$
СРБ, мг/мл	2,3 ± 1,76	3,4 ± 1,18	2,6 ± 1,98	3,6 ± 2,28	$p_{2-3} = 0,06$
IgA, мг/дл	175,40 ± 67,37	141,5 ± 41,98	135,8 ± 54,66	100,3 ± 15,02	$p_{1-4} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,003$ $p_{3-4} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,01$
IgM, мг/дл	134,26 ± 55,35	97,6 ± 43,39	104,4 ± 31,97	83,1 ± 23,63	$p_{1-4} = 0,002$ $p_{3-4} = 0,008$ $p_{1-3} = 0,01$
IgG, мг/дл	1455,6 ± 614,85	1214,5 ± 104,80	1174,8 ± 234,21	915,2 ± 181,83	$p_{1-4} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,00002$ $p_{3-4} = 0,0007$ $p_{1-3} = 0,02$

стандартным набором показателей, позволяющим охарактеризовать функциональное состояние основных органов и систем организма.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, в группе лиц с ХГС, ХГВ и РП наблюдалось значимое изменение определяемых биохимических параметров крови.

Оценка уровней триглицеридов (структурная и энергетическая функция) в исследуемых группах пациентов с ХГС показала увеличение их концентрации в сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе (на 56,3 %,  $p = 0,001$ ), а также в группе пациентов с РП ( $p = 0,009$ ), что может быть связано с их участием в развитии воспалительного и опухолевого процессов. Вирусный антиген, вероятно, усиливает сдвиг параметров липидного обмена, происходящий при развитии опухоли, и связан со стимулирующим влиянием избытка катехоламинов на клетки жировой ткани. Можно предположить, что длительный хронический контакт с вирусной ДНК/РНК сопровождается активацией как адаптационных, так и повреждающих процессов. Одним из вероятных механизмов является перестройка энергетического обеспечения специфических компонентов долговременной адаптации на начальных этапах, которая обеспечивается преимущественно активацией катаболических реакций, вслед за которыми могут развиваться анаболические процессы.

Показатели холестерина в сыворотке крови у лиц, находящихся в контакте с ДНК HBV, РНК HCV, и у лиц с РП не отличались от контроля ( $p > 0,05$ ).

Концентрация глюкозы крови у лиц с ХГВ достоверно снижалась в сравнении с таковой в контрольной группе ( $p = 0,001$ ), в то время как у лиц с РП она была в 1,7–1,8 раза выше, чем во всех исследуемых группах ( $p < 0,002$ ).

Повышение уровня ферментов (трансаминаз) отмечено во всех группах. В частности, активность АлАТ была на 64,2–83,7 % выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,02$ ). Следует отметить, что наибольший рост АлАТ наблюдался у пациентов с ХГВ. Полагаем, что увеличение активности индикаторного фермента в крови в данной группе было сопряжено с уменьшением стабильности клеточных мембран и повышением их проницаемости на фоне активации глюкозаланинового шунта. Аналогичные сдвиги произошли и в отношении АсАТ – внутриклеточного фермента, присутствующего как в цитоплазме, так и в митохондриях и обеспечивающего поступление ацетила-КоА в цикл трикарбоновых кислот. Установлено, что у лиц с ХГС, ХГВ и РП активность АсАТ была на 23,5–123,3 % выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,02$ ), причем наибольший рост АсАТ установлен также у лиц с ХГВ.

Показатели мочевины заметно не изменились, несмотря на снижение уровня при ХГС на 13,4 % относительно контроля ( $p = 0,04$ ), что было в пределах нормы. Уровень креатинина во всех исследуемых группах был ниже контрольных значений ( $p < 0,03$ ), наименьшие его показатели отмечались у пациентов с ХГС (на 24,7 %).

Маркер повреждения тканей, каким является ЛДГ, принимающий участие в реакциях гликолиза и катализирующий превращение лактата в пируват у пациентов с ХГС, был на 19,7 % выше, чем у здоровых лиц ( $p = 0,002$ ).

При ХГС, ХГВ и РП зафиксирован значительный рост (в 6,9–9,0 раза) показателя ЩФ ( $p = 0,00001$ ).

Концентрация общего белка была ниже контрольных значений на 13,5 % ( $p = 0,004$ ) во всех группах, за исключением группы лиц с ХГС ( $p = 0,73$ ). Уровень альбумина, синтезирующегося в печени и составляющего до 80 % всех сывороточных белков, при ХГС был на 11,6 % ниже, чем у здоровых лиц ( $p = 0,006$ ).

Содержание общего билирубина, максимальные значения которого отмечены у лиц с РП, при ХГС, ХГВ и РП было в 4,75 раза выше, чем у лиц здоровой популяции ( $p < 0,003$ ).

У лиц с ХГВ и РП активность ГГТП была выше более чем в 2 раза, чем в контроле ( $p < 0,01$ ), и более чем в 6,7 раза, чем у пациентов с ХГС ( $p = 0,004$ ).

Как и уровень кальция, активность альфа-амилазы у лиц с ХГС, ХГВ и РП увеличивалась в сравнении с контролем ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,001$  и  $p = 0,002$  соответственно).

Высокое в сравнении с группой контроля содержание железа установлено только у пациентов с ХГВ ( $p = 0,02$ ). При оценке концентрации магния в крови при ХГС, ХГВ, РП установлен его дефицит более чем в 1,3 раза ( $p < 0,03$ ) в сравнении с контрольными значениями. Концентрация фосфора в крови увеличивалась при ХГС по сравнению с контролем ( $p = 0,002$ ), а при ХГВ, наоборот, наблюдался дефицит фосфора ( $p = 0,04$ ).

Уровень СРБ, относящегося к белкам острой фазы, в крови обследуемых лиц не имел достоверных отличий от значений контрольной группы ( $p = 0,06$ ).

Установлено, что у лиц с ХГС, ХГВ и РП классы IgA, IgM и IgG имели более высокую концентрацию, чем в контрольной группе ( $p < 0,008$ ), что можно объяснить усилением гуморальной реакции в процессе трансформации инфекционного процесса в онкологический.

Таким образом, нами показано, что биохимические параметры крови (индикаторные ферменты, креатинин, билирубин, альбумин, триглицериды, ГГТП, биоэлементы и иммуноглобулины) у пациентов с РП, ХГС и ХГВ были существенно изменены относительно показателей контрольной группы, что свидетельствовало о существенных нарушениях функционального состояния печени и смежных органов. Относительно стабильными оказались показатели общего белка, мочевины, холестерина, ЛПВП, ЛПНП и железа.

Оценка биохимических параметров крови с носительством вирусной ДНК/РНК позволила установить следующие корреляционные зависимости ( $p < 0,05$ ):

*группа лиц с ХГС:* HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и общий белок ( $r = 0,363$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и триглицериды ( $r = 0,410$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и ЛДГ ( $r = 0,394$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и IgM ( $r = 0,394$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и IgG ( $r = 0,409$ ); HNV6 и ЛДГ ( $r = 0,380$ ); HNV6 и железо ( $r = 0,402$ );

*группа лиц с ХГВ:* HSV1/2 и щелочная фосфатаза ( $r = 0,414$ ); CMV и железо ( $r = 0,401$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и мочевина ( $r = 0,448$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и IgG ( $r = 0,393$ ); HNV6 и альфа-амилаза ( $r = 0,385$ ); HNV6 и кальций ( $r = 0,427$ ); HNV6 и IgM ( $r = 0,385$ );

*группа лиц с РП:* HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и альфа-амилаза ( $r = 0,555$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и кальций ( $r = 0,469$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и магний ( $r = 0,415$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и IgG ( $r = 0,460$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и АсАТ ( $r = 0,409$ ); EBV и общий белок ( $r = 0,389$ ); EBV и холестерол ( $r = 0,426$ ); HNV6 и общий билирубин ( $r = 0,504$ ); HNV6 и щелочная фосфатаза ( $r = 0,506$ ); HNV6 и кальций ( $r = 0,499$ ); HNV6 и СРБ ( $r = 0,533$ ); HNV6 и IgM ( $r = 0,474$ ); HNV6 и IgG ( $r = 0,413$ ); CMV и общий билиру-

бин ( $r = 0,718$ ); CMV и креатинин ( $r = 0,427$ ); CMV и IgM ( $r = 0,501$ ); CMV и АлАТ ( $r = 0,561$ ); CMV и ЛДГ ( $r = 0,671$ );

*группа здоровых лиц*: HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и АлАТ ( $r = 0,378$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и АсАТ ( $r = 0,420$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и ЩФ ( $r = 0,421$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и ЛДГ ( $r = 0,406$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и фосфор ( $r = 0,380$ ); HPV (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) и IgA ( $r = 0,453$ ); HSV1/2 и ЛПНП ( $r = 0,471$ ); HSV1/2 и IgA ( $r = 0,373$ ); HSV1/2 и IgG ( $r = 0,363$ ); CMV и общий билирубин ( $r = 0,931$ ); CMV и креатинин ( $r = 0,358$ ); VEB и альфа-амилаза ( $r = 0,427$ ); VEB и АсАТ ( $r = 0,379$ ); VEB и АлАТ ( $r = 0,356$ ); HHV6 и АлАТ ( $r = 0,364$ ); HHV6 и АсАТ ( $r = 0,466$ ); HHV6 и фосфор ( $r = 0,397$ ); HHV6 и СРБ ( $r = 0,404$ ).

Таким образом, между вирусами и биохимическими параметрами в исследуемых группах установлены достоверные зависимости, причем наибольшее значение, с позиции биохимической зависимости метаболизма от вирусного присутствия при РП, имели VEB, HPV и HHV6.

**Заключение.** Развитие РП сопровождается значительными биохимическими изменениями, причиной которых являются ДНК/РНК вирусы, длительно персистирующие в большинстве органов пациента, в первую очередь в печени.

Характер биохимических сдвигов и нарушений у пациентов с РП указывает на патологический синергизм при формировании ведущих патогенетических синдромов в печени (цитолитического, холестатического и мезенхимально-воспалительного), в результате чего дополнительно происходит развитие иммунных и аутоиммунных сдвигов, в манифестации которых основная роль принадлежит инфекционному (ДНК/РНК вирусов), а затем и онкологическому процессу.

Среди широкого спектра ДНК/РНК вирусов, выявляемых при РП, преимущественное значение имеют наиболее часто верифицируемые в ткани опухоли вирусы (VEB, CMV и HHV6), формирующие стойкие биохимические изменения.

Установленные признаки метаболических изменений в крови при вирус-ассоциированном РП требуют проведения тщательного мониторинга инфекционного процесса на предмет применения ранней противовирусной терапии и коррекции биохимических нарушений, способствующих прогрессированию основной патологии. Наиболее важными биохимическими маркерами повреждения органа при РП являются показатели ферментов (АсАТ, АлАТ, ЩФ, ЛДГ, альфа-амилазы), билирубина, креатинина, альбумина, триглицеридов, ГГТП, микроэлементов (биогенных – магния, фосфора, кальция).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Исследование проведено при финансовой поддержке гранта Президента Республики Беларусь.

**Acknowledgements.** The study was financially supported by the grant of the President of the Republic of Belarus.

### Список использованных источников

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung [et al.] // Am. Cancer Soc. CA Cancer J. Clin. – 2021. – Vol. 71, N 3. – P. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Globocan 2020 – Global Cancer Observatory [Electronic resource]. – Mode of access: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>. – Date of access: 21.02.2024.
3. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis / M. Plummer [et al.] // Lancet Glob. Health. – 2016. – Vol. 4, N 9. – P. 9–16. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(16)30143-7)
4. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray [et al.] // CA Cancer J. Clin. – 2018. – Vol. 68, N 6. – P. 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
5. Кузнецов, О. Е. Вирус-ассоциированный гепатоцеллюлярный рак печени / О. Е. Кузнецов, В. М. Цыркунов // Гепатология и гастроэнтерология. – 2021. – Т. 5, № 1. – С. 17–24.
6. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2008–2017) / А. Е. Океанов [и др.]; под ред. О. Г. Суконко. – Минск: Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии, 2018. – 284 с.
7. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010–2019 гг. / А. Е. Океанов [и др.]; под ред. С. Л. Полякова. – Минск: Респ. науч.-практ. центр онкологии и мед. радиологии, 2020. – 298 с.

8. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches / D. Anwanwan [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta – Rev. Cancer.* – 2020. – Vol. 1873, N 1. – Art. 188314. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188314>
9. Gür, T. Tumor markers and biochemical parameters in colon cancer patients before and after chemotherapy / T. Gür, H. Demir, M. Ç. Kotan // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2011. – Vol. 12, N 11. – P. 3147–3150.
10. The diagnostics of colorectal cancer / M. Swiderska [et al.] // *Contemp. Oncol. (Pozn.)*. – 2014. – Vol. 18, N 1. – P. 1–6. <https://doi.org/10.5114/wo.2013.3999>
11. Biomarkers associated with survival and favourable outcome of radioembolization with yttrium-90 glass microspheres for colon cancer liver metastases: Single centre experience / E. M. Triviño-Ibáñez [et al.] // *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol. (Engl. ed.)*. – 2022. – Vol. 41, N 4. – P. 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.remnie.2021.08.001>
12. Dik, B. Protective effect of nerium oleander distillate and tarantula cubensis alcoholic extract on cancer biomarkers in colon and liver tissues of rats with experimental colon cancer / B. Dik, D. Coskun, A. Er // *Anti-cancer Agents Med. Chem.* – 2022. – Vol. 22, N 10. – P. 1962–1969. <https://doi.org/10.2174/1871520621666210903120253>
13. Morson, B. C. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance / B. C. Morson // *Materia Med. Polona.* – 1981. – Vol. 13, N 2. – P. 85–92.
14. Кузнецов, О. Е. Лабораторные исследования в клинике: учеб. пособие / О. Е. Кузнецов, С. А. Ляликов. – 2-е изд., стер. – СПб.: Лань, 2023. – 500 с.

## References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 2021, vol. 71, no. 3, pp. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Globocan 2020 – Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf> (accessed 21.02.2024).
3. Plummer M., de Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Global Health*, 2016, vol. 4, no. 9, pp. 9–16. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(16)30143-7)
4. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 2018, vol. 68, no. 6, pp. 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
5. Kuznecov O. E., Tsyrkunov V. M. Virus-associated hepatocellular liver cancer. *Gepatologiya i gastroenterologiya* [Hepatology and gastroenterology], 2021, vol. 5, no. 1, pp. 17–24 (in Russian).
6. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F., Evmenenko A. A., Sukonko O. G. *Statistics of cancer diseases in the Republic of Belarus (2008–2017)*. Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, 2018. 284 p. (in Russian).
7. Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F., Evmenenko A. A., Ipatii T. B., Polyakov S. L. *Cancer in the Belarus: numbers and facts. Analysis of data from the Belarusian Cancer Registry for 2010–2019*. Minsk, Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology, 2020. 298 p. (in Russian).
8. Anwanwan D., Singh S. K., Singh S., Saikam V., Singh R. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer*, 2020, vol. 1873, no. 1, art. 188314. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188314>
9. Gür T., Demir H., Kotan M. Ç. Tumor markers and biochemical parameters in colon cancer patients before and after chemotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2011, vol. 12, no. 11, pp. 3147–3150.
10. Swiderska M., Choromańska B., Dąbrowska E., Konarzewska-Duchnowska E., Choromańska K., Szczurko G., Myśliwiec P., Dadan J., Ladny J. R., Zwierz K. The diagnostics of colorectal cancer. *Contemporary Oncology (Pozn.)*, 2014, vol. 18, no. 1, pp. 1–6. <https://doi.org/10.5114/wo.2013.3999>
11. Triviño-Ibáñez E. M., Moreno P. P., Dopazo J. J. C., Ramos-Font C., Villaverde G. R., González-Flores E., Navarro Vergara P. F., Rashki M., Gómez-Río M., Rodríguez-Fernández A. Biomarkers associated with survival and favourable outcome of radioembolization with yttrium-90 glass microspheres for colon cancer liver metastases: Single centre experience. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (Engl. ed.)*, 2022, vol. 41, no. 4, pp. 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.remnie.2021.08.001>
12. Dik B., Coskun D., Er A. Protective Effect of nerium oleander distillate and tarantula cubensis alcoholic extract on cancer biomarkers in colon and liver tissues of rats with experimental colon cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2022, vol. 22, no. 10, pp. 1962–1969. <https://doi.org/10.2174/1871520621666210903120253>
13. Morson B. C. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Materia Medica Polona*, 1981, vol. 13, no. 2, pp. 85–92.
14. Kuznetsov O. E., Lyalikov S. A. *Laboratory research in the clinic: a textbook. 2nd ed.* Saint Petersburg, Lan' Publ., 2023. 500 p. (in Russian).

### Информация об авторах

*Кузнецов Олег Евгеньевич* – канд. биол. наук, доцент, директор. Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» (пл. Ан. Тызенгауза, 7, 230023, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-1348-8688>. E-mail: [olegkuznetsov@inbox.ru](mailto:olegkuznetsov@inbox.ru)

*Цыркунов Владимир Максимович* – д-р мед. наук, профессор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-9366-6789>. E-mail: [tvml11@mail.ru](mailto:tvml11@mail.ru)

*Ершова Марина Владимировна* – заведующий лабораторией. Гродненская университетская клиника (бульв. Ленинского комсомола, 52, г. Гродно, Республика Беларусь).

*Парай Ирина Леонидовна* – врач клин. лаб. диагностики. Гродненская университетская клиника (бульв. Ленинского комсомола, 52, г. Гродно, Республика Беларусь).

### Information about the authors

*Aleh E. Kuzniatsou* – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Director. Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus (7, An. Tyzenhauz Sq., 230023, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-1348-8688>. E-mail: [olegkuznetsov@inbox.ru](mailto:olegkuznetsov@inbox.ru)

*Vladimir M. Tsyркunov* – D. Sc. (Med.), Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-9366-6789>. E-mail: [tvml11@mail.ru](mailto:tvml11@mail.ru)

*Marina V. Ershova* – Head of the Laboratory. Grodno University Clinic (52, Lenin Komsomol Boulevard, Grodno, Republic of Belarus).

*Irina L. Parai* – doctor of clinical laboratory diagnostics. Grodno University Clinic (52, Lenin Komsomol Boulevard, Grodno, Republic of Belarus).