

<sup>1</sup>НИИ трансплантологии и  
искусственных органов  
Росмедтехнологий

<sup>2</sup>Кафедра терапии и  
профзаболеваний ММА  
им. И.М.Сеченова

## РОЛЬ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В РАЗВИТИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Е.Б.Ярошенко<sup>1,2</sup>, Э.З.Бурневич<sup>2</sup>, Я.Г.Мойсюк<sup>1</sup>

*ГЦК представляет собой  
полиэтиологическое  
заболевание, профилактика  
которого будет основана на  
максимально ранней  
диагностике фоновых  
страданий и их  
эффективной терапии*

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – наиболее часто встречающаяся опухоль среди первичных злокачественных новообразований печени. Она составляет 95% из общего числа гепатоцеллюлярных, билиарных и мезодермальных злокачественных новообразований печени.

Гепатоцеллюлярная карцинома – пятая по частоте опухоль среди мужчин и восьмая – среди женщин. Ежегодно в мире регистрируется от 0,5 до 1 млн новых случаев ГЦК, ГЦК является третьей по частоте причиной смерти среди всех опухолевых заболеваний человека.

Длительное время ГЦК относилась к редким опухолям и ассоциировалась со странами Азиатско-Тихоокеанского региона и Центральной Африки. Те редкие наблюдения ГЦК, которые встречались в клинической практике, свидетельствовали о поздней диагностике опухолевого процесса при отсутствии возможностей эффективного лечения. За последние три десятилетия эпидемиологическая картина ГЦК изменилась. Отмечается снижение частоты ГЦК в странах Азии, традиционно высокоэндемичном регионе по HBV – инфекции (15 случаев на 100000 тыс. населения), после массового введения вакцинации от гепатита В. Тогда как в Европе и США за последние двадцать лет частота ГЦК увеличилась в 1,5-2 раза (5 случаев на 100000 тыс. населения), главным образом за счет широкого и быстрого распространения HCV – инфекции, поскольку известно, что ГЦК – наиболее частое осложнение и причина смерти больных циррозом печени (ЦП) в исходе хронического гепатита С (ХГС). Кроме того, рост частоты ГЦК обусловлен увеличением продолжительности жизни населения земного шара, которая в свою очередь приводит к большей частоте развития ЦП в исходе ХГС и, следовательно, ГЦК. Суммарно факторы риска развития ГЦК представлены в табл. 1.

Таблица 1

### Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы

Хронические гепатотропные вирусные инфекции
HBV-инфекция
HDV-инфекция
HCV-инфекция
Врожденные заболевания печени
Наследственный гемохроматоз
Дефицит альфа-1-антитрипсина
Тирозинемия
Факторы окружающей среды
Оральные контрацептивы
Анаболические стероиды
Афлатоксин
Курение
Цирроз печени любой этиологии
Ожирение, сахарный диабет

Ведущим этиологическим фактором ГЦК являются хронические гепатотропные вирусные инфекции – 75-80% всех ГЦК носят «вирусный» характер, причем 50-55% приходится на долю HBV-инфекции, а 25-30% – HCV-инфекции. Канцерогенез при HBV- и HCV-инфекции имеет свои особенности. HBV является ДНК-содержащим вирусом, поэтому способен интегрироваться в хромосомную ДНК хозяина. В результате происходят дезорганизация и перестройка ДНК гепатоцитов, лежащие в основе развития опухоли. Развитие ГЦК при HCV-инфекции происходит вследствие воспалительно-регенераторных процессов на фоне цирротической трансформации печени (не менее чем в 97% случаев). При HBV-инфекции же опухоль может возникнуть не только на фоне цирроза (это наблюдается примерно в 75% случаев), но и у больных хроническим гепатитом В (ХГВ) и даже при «неактивном носительстве HBsAg».

При коинфекции HBV и HCV риск развития ГЦК значительно возрастает, что позволяет предполагать наличие межвирусных взаимодействий в опухолевой трансформации. HBV отводят иницирующую роль в связи со способностью нарушать генную структуру гепатоцита, а HCV является продвигающим фактором, поддерживая постоянные некрозы и регенерацию гепатоцитов. Поражение печени наблюдается при коинфекции вирусами гепатита В и D (когда оба вируса одновременно попадают в организм) и суперинфицировании HDV (когда дельта вирус наслаивается на уже существующую в организме хроническую HBV-инфекцию). При коинфекции хронический гепатит дельта развивается в 5-10% случаев, при суперинфицировании – 90% случаев.

Суперинфицирование HDV значительно ухудшает течение хронической HBV-инфекции, быстрее развивается цирроз печени и его осложнения. Установлено, что при хроническом гепатите дельта ГЦК развивается в три раза чаще, чем при моноинфекции HBV.

Другой важный фактор развития ГЦК – злоупотребление алкоголем с развитием алкогольной болезни печени (цирроза, в первую очередь). В последние годы формирование ГЦК при алкогольной болезни печени большинство авторов связывают с высокой частотой инфицированности данных больных HBV и HCV. Наличие цирроза печени уже само по себе, независимо от его генеза, является одним из важнейших факторов риска развития ГЦК, при этом принципиально важным представляется этиология цирроза печени, которая может в ряде случаев выступать в роли независимого фактора риска развития ГЦК – наследственный дефект обмена железа (гемохроматоз), ряд болезней накопления (дефицит альфа-1-антитрипсина), и, несомненно, как уже подчеркивалось, вирусы (особенно коинфекция) и алкоголь.

Ряд факторов внешней среды также способствуют развитию ГЦК. Из микотоксинов наибольшим канцерогенным эффектом обладает афлатоксин, вырабатываемый плесневым грибом *Aspergillus flavus*. Афлатоксин, содержащийся в плесени, может попасть в пищевые продукты

и явиться причиной развития ГЦК. Нередко, как и алкоголь, афлатоксин является коканцерогеном HBV и HCV.

Ввиду вышесказанного особую актуальность представляют мероприятия, направленные на:

- Профилактику развития ГЦК.
- Максимально раннее выявление ГЦК, среди лиц входящих в группу риска.

Профилактика развития ГЦК прежде всего предусматривает универсальную вакцинацию против HBV-инфекции, при любом варианте которой (в том числе как в условиях лишь «неактивного носительства HBsAg», так и в случае суперинфицирования HDV), может развиваться ГЦК. Современные вакцины, содержащие рекомбинантный HBsAg, обеспечивают выработку защитного титра антител (anti-HBs) у 95% детей и 90% взрослых. У 30-50% пациентов, не ответивших на стандартный курс вакцинации, повторный курс приводит к выработке достаточного титра антител. Вакцинация обеспечивает длительную и надежную защиту от инфицирования. Защитный уровень антител (более 10 МЕ/мл) сохраняется в течение 15 лет у 50% вакцинированных. Длительные проспективные исследования показали, что около 1-20% вакцинированных инфицируется, но практически во всех этих случаях болезнь имеет легкое течение и хронизации инфекции не наблюдается.

Другим важным аспектом профилактики развития ГЦК является максимально ранняя диагностика хронических гепатотропных инфекций и проведение противовирусной терапии (ПВТ), поскольку максимальное подавление вирусной репликативной активности HBV и сероконверсия HBeAg (при HBeAg-позитивном ХГВ) или эрадикация HCV, приводящие к ремиссии заболевания печени, в значительной степени снижают риск развития данной опухоли.

Современная ПВТ ХГС представлена комбинацией пегилированного интерферона- $\alpha$  (Пег-ИФН- $\alpha$ ) и рибавирина; в случае ХГВ - широким спектром нуклеоз(т)идных аналогов или их комбинацией с пегилированным интерфероном- $\alpha$ . При HCV-инфекции первичной целью ПВТ является эрадикация вируса гепатита С с формированием стойкого вирусологического ответа (СВО) – неопределяемого уровня HCV RNA в сыворотке крови спустя 6 месяцев и более после завершения ПВТ, достижение которой позволяет не только рассчитывать на сохранение авиремии в дальнейшем, но и практически полностью предотвращает прогрессирование заболевания до ЦП и ГЦК. В этом плане особая роль принадлежит пегилированному интерферону- $\alpha$ , обладающему не только противовирусным, но и антифиброгенным и противоопухолевыми эффектами. Важную прогностическую роль в достижении СВО играют факторы, влияющие на течение и прогноз ХГС (табл.2), особое внимание среди которых стоит обратить на длительность персистенции HCV-инфекции и исходную стадию фиброза печени. Как демонстрируется в результатах большинства зарубежных исследований – максимально эффективная профилактика ГЦК при ХГС возможна на ранних этапах инфекционного процесса.

Таблица 2

Факторы, влияющие на течение и прогноз хронического гепатита С

Группы факторов	Факторы	Степень доказанности влияния
Факторы хозяина	<b>Возраст в период инфицирования</b>	Убедительно доказано
	Пол	Высоко вероятно
	Этническая принадлежность	Высоко вероятно (недостаточно изучено)
	HLA-DR	Высоко вероятно (недостаточно изучено)
	Гетерозиготность по HFE-гену	Вероятно (недостаточно изучено)
Факторы вируса	Гетерозиготность по гену дефицита $\alpha_1$ -антитрипсина	Не исключается (недостаточно изучено)
	Генотип	Не исключается (разноречивые результаты)
	Степень гетерогенности популяции (квази-виды)	Не исключается (разноречивые результаты)
Сочетанная инфекция	Путь инфицирования (объем инфицирующего материала)	Влияние вероятно
	Коинфекция HBV	Доказано
	Коинфекция HIV	Доказано
Дополнительные факторы	Коинфекция другими гепато- и лимфотропными вирусами	Влияние HGV, TTV не доказано, других вирусов – нуждается в дальнейшем изучении
	Алкоголь	Убедительно доказано
	Гемосидероз	Влияние вероятно
	Ожирение, стеатоз печени	Влияние вероятно
	Курение	Влияние не исключается (недостаточно изучено)
	Факторы внешней среды, характер питания	Влияние не исключается (недостаточно изучено)

Показания к ПВТ, ее длительность определяются генотипом вируса гепатита С, уровнем активности печеночного процесса

На рис 1 и 2 кратко представлен алгоритм ПВТ ХГС в зависимости от генотипа вируса.

Возможности ПВТ ХГВ в настоящее время существенно возросли благодаря расширению спектра нуклеоз(т)идных аналогов. Минимальная частота нежелательных эффектов у препаратов этой группы, по сравнению с препаратами интерферона- $\alpha$  (как рекомбинантного/нативного, так и пегилированного) в сочетании с эффективным контролем уровня вирусной репликации делает нуклеоз(т)идные аналоги препаратами выбора для пациентов с разными стадиями заболевания

печени, в том числе и на стадии ЦП. Тем более, что количественное содержание HBVDNA признано одним из важнейших прогностических факторов формирования ГЦК.

Повышенный уровень ДНК HBV в крови  $>20000$  МЕ/мл – при HBeAg+ - гепатите В и  $>2000$  МЕ/мл – при HBeAg<sup>-</sup> - гепатите В в сочетании с повышенной активностью АЛТ являются показаниями к незамедлительному началу ПВТ. Ключевым моментом при проведении ПВТ ХГВ является правильная тактика лечения, которая включает выбор в пользу моно- или комбинированной терапии с обязательной оценкой вирусологического ответа. По результатам мониторинга уровня вирусемии в ходе ПВТ принимается своевременное решение о продолжении,

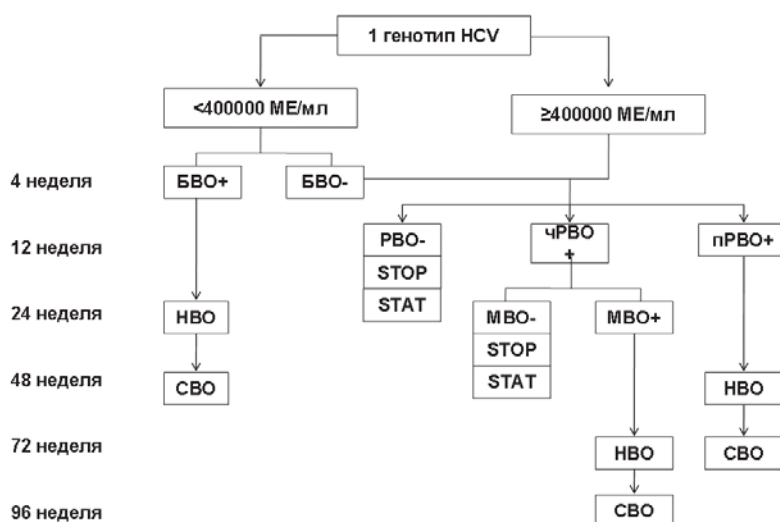


Рис.1. Алгоритм противовирусной терапии в настоящем.



Рис.2. Алгоритм противовирусной терапии в настоящем.

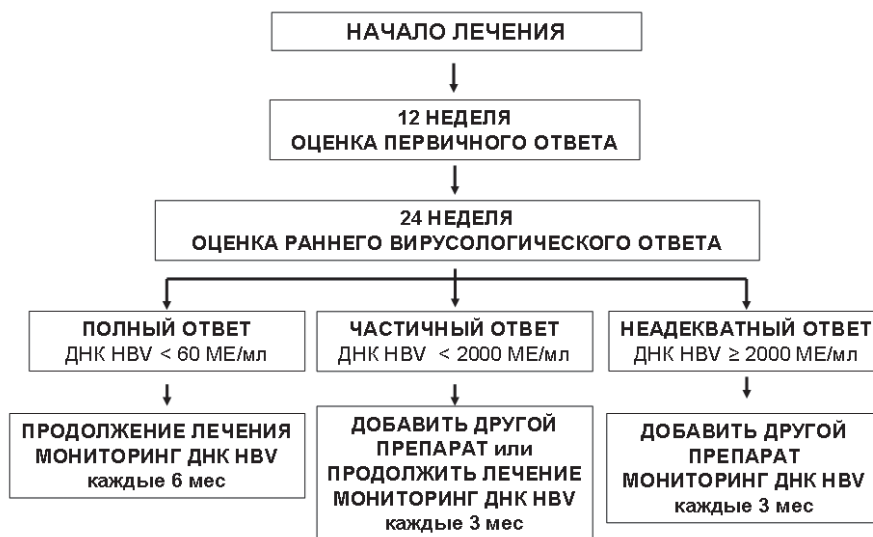


Рис.3. Принцип "дорожной карты"

изменении или завершении лечения. Данный принцип получил название дорожной карты и схематично представлен на рис.3.

Для максимально раннего распознавания ГЦК в последние годы мировым сообществом гепатологов принят стандарт скринингового обследования лиц, угрожаемых по развитию ГЦК. Он включает выполнение ультразвукового исследования печени в сочетании с определением 1 раз в 6 месяцев уровня сывороточного α-фетопротеина - онкофетального антигена. Необходимо учитывать, что, с одной стороны, на ранних стадиях ГЦК концентрация α-фетопротеина может оставаться нормальной (как в данном клиническом наблюдении), а с другой

– при выраженной активности печеночного процесса и активной репарации поврежденной печеночной ткани может отмечаться преходящее повышение уровня α-фетопротеина в сыворотке крови, снижающееся до нормальных цифр при купировании активности воспаления печени (острый вирусный гепатит, фульминантный гепатит, атака острого алкогольного гепатита, выраженное обострение хронического гепатита или цирроза печени).

Таким образом, в заключение необходимо подчеркнуть, что ГЦК представляет собой полиэтиологическое заболевание, профилактика которого будет основана на максимально ранней диагностике фоновых страданий и их эффективной терапии.

## Литература

1. Абдурахманов Д.Т. Клинико-морфологическая характеристика хронического гепатита В. Автореферат дисс. док. мед. наук, Москва, 2003.
2. Игнатова Т.М., Серов В.В. Патогенез хронического гепатита С // Архив патол. – 2001. – т. 3. – P.54-59.
3. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // Рос. мед. журн. – 2001. – т. 2. – С.13-18.
4. Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV-инфекции // Росс. ж-л гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2002. – Vol.2. – P.20-30.
5. Alberti A., Chemello L., Benvenuto L. Natural history of hepatitis C // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 31(Suppl.1). – P.17-24.
6. Alter M.J. et al. // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol.327. – P.1899-1905.
7. Armstrong G.L. et al. // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 777-782.
8. Blumberg B.S. Hepatitis B virus, the vaccine, and the control of primary cancer of the liver // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1997. – Vol.94. – P.7121-7124.
9. Bruix J., Llovet J.M. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 2002. – Vol.35. – P.519-524.
10. Carman W.F. The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus // J. Viral. Hepa. – 1997. – Vol.4 (Suppl). – P.11-20.
11. Chisari F.V. Virus, immunity and cancer: lessons from hepatitis B // Amer. J. Pathology. – 2000. – Vol.156, №4. – P.1117-1132.
12. Chu C.M., Liaw Y.F. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: an immunopathological study // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1997. – Vol.12, №9-10. – P.218-222.
13. Conjeevaram H.S., Lok A.S. Management of chronic hepatitis B // J. Hepatology. – 2003. – Vol.38. – S90-S103.
14. Farci P., Mandas A., Coiana A. et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a // New Engl. J. Med. – 1994. – Vol.330. – P.88-94.
15. Ferrari C., Urbani S., Penna A. et al. Immunopatogenesis of hepatitis C virus infection // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 31(Suppl.1). – P. 31-38.
16. Hadziyannis S.J. Hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: from clinical recognition to pathogenesis and treatment // J. Viral. Hepatitis. – 1995. – Vol.1. – P.7-36.
17. Hermann E., Zeuzem S. The kinetics of hepatitis C virus // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006.
18. Hoofnagle J.H. Course and outcome of hepatitis C // Hepatology. – 2002. – Vol.36(Suppl 1). – P. 21-29.
19. Jeong S., Aikata H., Katamura Y. et al. Low-dose intermittent interferon-alpha therapy for HCV-related liver cirrhosis after curative treatment of hepatocellular carcinoma // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol.13. – P.5188-5195.
20. Keeffe E. et al. Clin Gastroenterol Hepatol. – 2007. – Vol.5. – P.890-897.
21. Kubo S., Nishiguchi S., Hirohashi K. et al. Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a randomized, controlled trial // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol.134. – P.963-967.
22. Lee W.M. Hepatitis B virus infection // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol.337, №24. – P.1733-1745.
23. Llovet J.M., Sala M., Castells L. et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma // Hepatology. – 2000. – Vol.31. – P.54-58.
24. Lok A.S., McMahon B.J. // Hepatology, 2007. – Vol.45. – P.507-539.
25. Mangia A. et al. // Hepatology. – 2008. – Vol.47(1). – P.43-50.
26. Marcellin P., Asselab T., Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C // Hepatology. – 2002. – Vol. 36 (Suppl 1). – P.47-56.
27. Niederau C., Lange S., Heintges T. et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large prospective cohort study // Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P.1687-1695.
28. NIH Consensus Conference Hepatology. – 2002. – Vol.36 (5, Suppl. 1). – P.3-19.
29. P. Marotta et al. AASLD 2005 A. 67524
30. Pagliaro L., Peri V., Linea C. et al. Natural history of chronic hepatitis C // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 31. – P. 28-44.
31. Poynard et al. // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 825-832.
32. Roudot-Thoraval F., Bastie A., Pawlotsky J.-M. et al. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6664 patients // Hepatology. – 1997. – Vol. 26. – P. 485-490.
33. S.L.Flamm et al. AASLD 2006, A. 338.
34. Schott P., Hartmann H. and Ramadori G. Hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia. Clinical manifestations, histopathological changes, mechanisms of cryoprecipitation and options of treatment // Histol. Histopatol. – 2001. – Vol.16. – P.1275-1285.
35. Seeff L.B. // Am. J. Med. – 1999. – Vol. 107. – P. 10-15.
36. Seeff L.B. Natural history of chronic hepatitis C // Hepatology. – 2002. – Vol.36 (Suppl 1). – P.35-46.
37. Strader D.B. et al. // Hepatology. – 2004. – Vol.39 (4). – P.1147-1171.
38. Sulkowski M. et al. EASL 2008, LB43.
39. Thomas R.M. et al. // Liver Transpl. – 2003. – Vol.9. – P.905-915.
40. Yim H.J., Lok A.S. // Hepatology. – 2006.
41. Zignego A.L. and Brechot C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 31. – P. 369-376.