

¹НИИ трансплантологии и
искусственных органов
Росмедтехнологий

²Кафедра терапии и
профзаболеваний ММА
им. И.М.Сеченова

РОЛЬ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В РАЗВИТИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Е.Б.Ярошенко^{1,2}, Э.З.Бурневич², Я.Г.Мойсюк¹

*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- α (Пег-ИФН- α) и рибавирина; в случае ХГВ – широким спектром нуклеоз(т)идных аналогов или их комбинацией с пегилированным интерфероном- α . 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- α , 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 персистирования 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	Возраст в период инфицирования	Убедительно доказано
	Пол	Высоко вероятно
	Этническая принадлежность	Высоко вероятно (недостаточно изучено)
	HLA-DR	Высоко вероятно (недостаточно изучено)
	Гетерозиготность по HFE-гену	Вероятно (недостаточно изучено)
	Гетерозиготность по гену дефицита α_1 -антитрипсина	Не исключается (недостаточно изучено)
Факторы вируса	Генотип	Не исключается (разноречивые результаты)
	Степень гетерогенности популяции (квази-виды)	Не исключается (разноречивые результаты)
	Путь инфицирования (объем инфицирующего материала)	Влияние вероятно
Сочетанная инфекция	Коинфекция HBV	Доказано
	Коинфекция HIV	Доказано
	Коинфекция другими гепато- и лимфотропными вирусами	Влияние HGV, TTV не доказано, других вирусов – нуждается в дальнейшем изучении
Дополнительные факторы	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- α (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- - 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 виремии в ходе ПВТ принимается своевременное решение о продолжении,

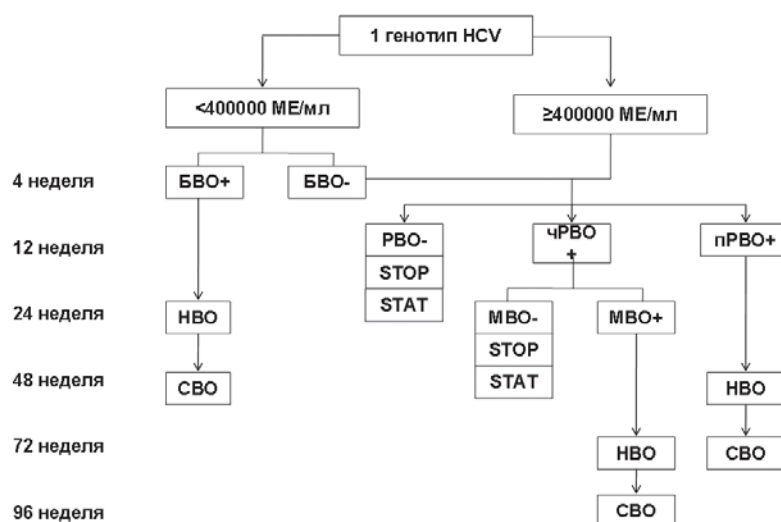


Рис.1. Алгоритм противовирусной терапии в настоящем.