



ВИРУС-АССОЦИИРОВАННЫЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ

РАК ПЕЧЕНИ

О. Е. Кузнецов, В. М. Цыркунов

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

В обзоре представлены эпидемиологические данные о распространении гепатоцеллюлярного рака печени (ГЦР) в разных странах мира и Республике Беларусь, которая относится к странам с низким распространением ГЦР. Основная информация содержит сведения о вариантах рака печени, ассоциированного с разными гепатотропными вирусами (HBV, HCV, HDV), патологический процесс при котором манифестирует в виде моно- или микст-вирусной инфекции. Рассматриваются механизмы трансформации инфекционного процесса в онкологический. Подчеркиваются значение фиброза и цирроза печени в развитии рака как конкурирующего заболевания, особенности морфологической картины в печени и влияние терапии на течение цирроза и гепатоцеллюлярного рака печени.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак печени, цирроз печени, роль вирусов.

VIRUS-ASSOCIATED HEPATOCELLULAR LIVER CANCER

O. E. Kuznetsov, V. M. Tsytkunov

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The review presents epidemiological data on the prevalence of hepatocellular liver cancer (HCC) in different countries of the world including the Republic of Belarus, that belongs to the countries with a low prevalence of HCC. The review also contains information about variants of liver cancer associated with various hepatotropic viruses (HBV, HCV, HDV), the pathological process in which manifests itself as a mono or mixed viral infection. The mechanisms of transformation of an infectious process into an oncological one are considered. The importance of liver cirrhosis fibrosis in the development of cancer as a competing disease, the peculiarities of the morphological picture in the liver and the effect of therapy on the course of cirrhosis and hepatocellular liver cancer are emphasized.

Keywords: hepatocellular liver cancer, liver cirrhosis, the role of viruses.

Автор, ответственный за переписку:

Кузнецов Олег Евгеньевич, – канд. биол. наук, доц., Гродненский государственный медицинский университет;
e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru

Corresponding author:

Kuznetsov Oleg – PhD (Biology), Associate Professor;
Grodno State Medical University;
e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru

Для цитирования: Кузнецов, О. Е. Вирус-ассоциированный гепатоцеллюлярный рак печени / О. Е. Кузнецов, В. М. Цыркунов // Гепатология и гастроэнтерология. 2021. Т. 5, № 1. С. 17-24. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-1-17-24>

For citation: Kuznetsov OE, Tsytkunov VM. Virus-associated hepatocellular liver cancer. Hepatology and Gastroenterology. 2021;5(1):17-24. <https://doi.org/10.25298/2616-5546-2021-5-1-17-24>

Введение

Пейтон Раус (Peyton Rous, 1911) – лауреат Нобелевской премии (1966) за открытие онкогенных вирусов показал, что некий вирус, названный позже в его честь вирусом саркомы Рауса (RSV), вызывает саркому у птиц (кур) [1, 2]. С тех пор изучению онкогенных РНК-вирусов (ретровирусов) у животных и раскрытию механизма развития вирус-ассоциированных опухолей (BAO) у человека уделяется большое внимание. В настоящее время известно, что геном многих онкогенных ретровирусов, названных вирусными онкогенами (v-onc), содержит сегменты, представляющие собой модифицированные клеточные гены, отличные от обычных вирусных генов, которые обуславливают способность многих ретровирусов индуцировать образование опухолей [3].

Из 19 миллионов новых случаев рака, выявленных в 2020 г. (по данным GLOBOCAN 2020), 15,7% были связаны с разными видами храни-

ческих инфекций [4]. При этом основная роль в инфекционном канцерогенезе принадлежит различным ДНК-и РНК-содержащим вирусам (64,2%), в то время как на долю бактериальных и паразитарных агентов приходится 35,4% и 0,4% опухолей, соответственно [5].

В настоящее время известно о 8 семействах вирусов, включенных Международным Агентством по Изучению Рака (International Agency for Research of Cancer, IARC) в разряд высококанцерогенных для человека (табл. 1), ответственных за развитие более 20 видов опухолей, или 10% всех онкологических заболеваний (табл. 2) [4, 6].

Канцерогенез – длительный и многоэтапный процесс, в котором вирусы могут принимать участие на разных стадиях в зависимости от их семейства и вида. Они могут интегрироваться в геном хозяина с инициацией опухолевого процесса, действовать путем модуляции сигнальных путей, влияющих на регуляцию клеточной пролиферации или апоптоза (промоция опухолей), участвовать в возникновении рака не

Таблица 1. – Онкогенные вирусы человека [5]**Table 1.** – Human oncogenic viruses [5]

Параметры	HPV	HBV	EBV (HHV4)	HTLV-1	HIV	HCV	KSHV (HHV8)	MCV
Год открытия	1984	1967	1964	1979	1983	1989	1994	2008
Класс канцерогенности	1	1	1	1	1	1	1	2А
Злокачественные опухоли, индуцированные вирусом	Рак полости рта. Орофарингеальный рак. Рак влагалища. Рак полового члена. Рак вульвы. Рак анального канала. Рак шейки матки	ГЦР, НХЛ, ХЦР		Т-КЛ	СК, ЛХ, НХЛ, Аногенитальные лейомиосаркомы. Лейомиосаркома у детей. Рак конъюнктивы. Карцинома из клеток Меркеля	ГЦР, НХЛ, ХЦР	СК, НХЛ (редкие формы)	Карцинома из клеток Меркеля
Инфицированность населения мира, %	≈15%	≈5%	>90%	<1%	<1%	≈3%	<10%	60-90%
Распознанные вирусные онкогены	да	да	да	да	неизвестны	неизвестны	да	неизвестны
Интеграция в геном опухолевых клеток	да	да	нет	да	нет	нет	нет	да
Высокоонкогенные генотипы	да	да	неизвестны	неизвестны	неизвестны	да	неизвестны	неизвестны

Примечание: EBV (HHV4) – вирус Эпштейна-Барр; HBV – вирус гепатита В; HTLV-1 – человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус 1 типа; HIV-1 – вирус иммунодефицита человека 1 типа; HPV – вирусы папилломы человека; HCV – вирус гепатита С; KSHV (HHV8) – человеческий герпесвирус 8 типа, ассоциированный с саркомой Капоши; MCV полиомавирус клеток Меркеля; ГЦР – гепатоцеллюлярный рак; ХЦР – холангиоцеллюлярный рак; СК – саркома Капоши; ЛХ – лимфома Ходжкина; НХЛ – неходжкинские лимфомы; Т-КЛ – Т-клеточные лимфомы

Таблица 2. – Вклад вирусов в канцерогенез ВАО (по данным Plummer M. et al., GLOBOCAN) [4]**Table 2.** – Contribution of viruses to the carcinogenesis of virus-associated tumors (Plummer M. et al., GLOBOCAN) [4]

Типы опухолей	Впервые выявленные опухоли	Число ВАО	Онкогенные вирусы	Вирус-ассоциированная фракция (%)
Карциномы, в том числе:	2 000 000	1 300 000		65,0
рак печени;	780 000	570 000	HBV, HCV	73,4
рак шейки матки;	530 000	530 000	HPV	100,0
рак вульвы;	34 000	8 500	HPV	24,9
рак анального канала;	40 000	35 000	HPV	88,0
рак влагалища.	15 000	12 000	HPV	78,0
Лимфомы/лейкозы, в том числе:	440 000	53 000		12,0
лимфома Ходжкина;	66 000	32 000	EBV (HHV4), HIV	49,1
Т-клеточный лейкоз.	3 000	3 000	HTLV-1	100,0
Саркомы, в том числе:	нет данных	нет данных		нет данных
саркома Капоши;	44 000	44 000	KSHV (HHV8)	100,0
лейомиосаркомы.	нет данных	нет данных	EBV (HHV4), HIV	нет данных
Другие опухоли	10 000	10 000		100,0
Карцинома Меркеля	10 000	10 000	MCV, HIV	100,0

только прямым, но и опосредованным способом, например посредством стимулирования иммуносупрессии (при ВИЧ-инфекции). Установление этиологии и механизмов канцерогенеза ВАО повысило качество скрининга, ранней диагностики и методов профилактики [7].

Остается не до конца изученным вопрос о ВАО по сравнению с опухолями другой этиологии. Вирусные онкогенные последовательности – это чужеродный генетический материал, не участвующий в размножении вируса и делающий вирус дефектным по репликации за счет замещения онкогеном части необходимых вирусных генов.

Цель исследования – представить особенности ВАО гепатобилиарной системы на примере гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).

ГЦР признана наиболее сложной, но и наиболее интересной с точки зрения исследования ВАО по нескольким причинам:

- Среди ВАО ГЦР имеет самую высокую заболеваемость и смертность, представляя более 90% первичного рака печени (около 10% приходится на холангиоцеллюлярный рак – ХЦР) [8, 9].
- ГЦР – это единственная опухоль, в возникновении которой принимают участие несколько семейств вирусов (ДНК-содержащие – HBV; РНК-содержащие – HCV и HDV), имеющих разные территории распространения, пути передачи, степень вирулентности и канцерогенности, а также разные варианты клинического течения, исходы, возможности профилактики и лечения [10].
- ГЦР, в отличие от других ВАО, сочетает несколько хронических вирусных инфекций (HBV-HDV, HBV-HCV или HBV-HDV-HCV) и обладает выраженным синергетическим канцерогенным эффектом [11].
- Вирусные гепатиты индуцируют гепатоканцерогенез и становятся причиной трансформации хронического воспаления в фиброз и цирроз печени (ЦП), – самостоятельное и конкурирующее с ГЦР заболевание, прогноз для жизни при которых определяется патологией, которая более выражена и/или прогрессирует быстрее.
- Ранняя диагностика ГЦР затруднена в связи с его развитием не в здоровой паренхиме, а в одном из многих диспластических узлов, длительно маскирующих злокачественную трансформацию клеток на фоне синхронно происходящего гепатоканцерогенеза (многоузловое поражение), при котором выполнение резекции нецелесообразно.
- ЦП, на фоне которого развивается ГЦР, не позволяет использовать общепринятые методы противоопухолевой терапии, эффективные для лечения других ВАО. Результаты более чем 100 рандомизированных

исследований не выявили ни одной схемы химиотерапии (не считая таргетной), способной увеличить продолжительность жизни пациента по сравнению с симптоматическим лечением. Несмотря на высокую чувствительность ГЦР к лучевой терапии, включая стереотаксическую, последняя, как и химиотерапия, малоэффективна из-за низкой радиорезистентности печёночной паренхимы, пораженной ЦП.

- При поражении печени ВАО, непарного, но жизненно-необходимого органа, невозможно выполнение операций, направленных на полное удаление органа, а любые резекции должны выполняться с учетом сохранения функциональной полноценности остающейся паренхимы. Радикально проведенное хирургическое лечение, включая трансплантацию печени, не устраняет причин развития ВАО, характеризующихся метакронным канцерогенезом.

ГЦР как глобальная проблема здравоохранения. Рак печени занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости и 3-е (CLOBOCAN 2020) – в структуре онкологической смертности в мире [12]. Заболеваемость раком печени у мужчин в среднем в 2-3 раза выше, чем у женщин, он занимает 5-е место по распространенности после рака лёгкого, простаты, колоректального рака и рака желудка. По данным GLOBOCAN-2020, в текущем году раком печени заболели 905 677 чел., умерли 830 180 пациентов. Частота его увеличивается по мере старения населения, достигая пика в возрасте около 70 лет.

Носительство вируса гепатита В увеличивает риск гепатоцеллюлярной карциномы в 100 раз по сравнению с неинфицированными людьми, а при развитии цирроза на фоне гепатита В риск увеличивается в 1 000 раз. Гепатит С в 80% случаев вызывает хронический персистирующий гепатит, который в 20 раз увеличивает риск гепатоцеллюлярного рака. Коинфекция парентеральных гепатитов, а также коинфекция с ВИЧ также увеличивают риск развития рака печени в десятки раз.

Серьезность проблемы рака печени заключается в быстропрогрессирующем характере и крайне неблагоприятном прогнозе: без лечения пациент живет 2-6 месяцев с момента установления диагноза, а после хирургического лечения лишь единицы переживают пятилетний рубеж [13]. Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в лечении ГЦР, соотношение смертность/заболеваемость составляет 0,91. Высокая смертность от ГЦР обусловлена резистентностью опухолей к химиотерапии, частым развитием ряда серьезных осложнений, связанных с ЦП, а также поздней диагностикой, когда курабельные методы лечения становятся недоступными. В мире

около 76% случаев ГЦР вызваны HBV и HCV, в то время как на остальные этиологические факторы (алкоголь, афлатоксины, метаболический синдром, диабет, ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, наследственные заболевания, синдром Бада-Киари и другие неизвестные причины) приходится 24% случаев. В связи с этим для ГЦР характерен выраженный географический дисбаланс, отражающий уровень инфицированности населения HBV и HCV в разных регионах планеты. Самые высокие показатели заболеваемости регистрируются в Восточной Азии (более 50% случаев приходится на Китай) и в странах Африки, что суммарно составляет около 85% ГЦР (рис. 1) [14].

Наибольшая заболеваемость характерна для стран Восточной Азии, составляющая 93,7 на 100 000 населения, например в Монголии преобладает смешанное HBV-HDV инфицирование. В Европе заболеваемость несколько ниже, за исключением Южной Европы (Италия, Испания, Португалия, Греция, Сербия, Словения и Хорватия), где число заболевших мужчин составляет 10,9 на 100 000 населения. Последние 30 лет заболеваемость ГЦР как в Европе, так и по всему миру неуклонно растет. В частности, в период с 1990 по 2015 г. число вновь выявляемых случаев ГЦР увеличилось на 75%. Ожидается, что эта тенденция сохранится до 2030 г., главным образом из-за изменения структуры возрастных групп населения и роста населения планеты в целом.

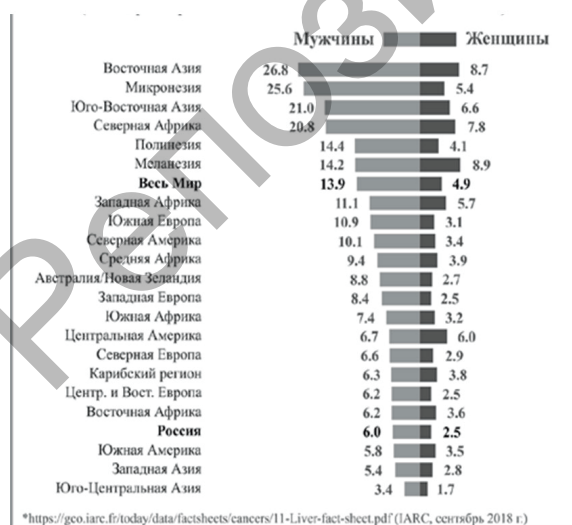
Смертность от ГЦР продолжает увеличиваться и в мире. В США число смертей с 1990 по 2004 г. выросло на 40%, в отличие от общего показателя смертности от онкологии, который за тот же период снизился примерно на 18%. Рост заболеваемости в США обусловлен увеличени-

ем числа пациентов, страдающих ЦП, на фоне длительной хронической HCV-инфекции, а также притоком числа HBV-инфицированных мигрантов из эндемичных районов планеты. Согласно прогнозам ASCO, в США к 2030 г. ГЦР станет третьим по смертности онкологическим заболеванием, обойдя рак молочной, предстательной железы, колоректальный рак [11].

Заболеваемость и смертность в Республике Беларусь. По данным CLOBOCAN 2020, заболеваемость раком печени составляет 4,7% (905 677 случаев) от общего числа опухолей. Их них на страны Восточной Европы приходится 26 128, из которых 23 657 ежегодно умирают (90,5%).

В течение 10 лет в Республике Беларусь число ежегодно регистрируемых случаев заболевания ГЦР увеличилось в 2,7 раза. В настоящее время динамика грубых интенсивных показателей заболеваемости характеризуется тенденцией к росту. За последние 14 лет (2004-2018 гг.) отмечен рост первичной заболеваемости с 3,1 до 4,3 на 100 000 жителей [Дубинец Д. А., МГЭИ им. А. Д. Сахарова, БГУ, 2018].

Из зарегистрированных 111 новых случаев заболевания раком данной локализации 49 среди мужчин и 62 – среди женщин. У 8 пациентов (4,6%) установлена I стадия заболевания, у 20 (11,6%) – II, у 90 (52,0%) – III стадия, у 20 (11,6%) – IV стадия заболевания, у 35 пациентов (20,2%) стадия заболевания не установлена. Грубый интенсивный показатель заболеваемости для всего населения республики составил 1,80/0000, для мужчин – 2,50/0000, для женщин – 1,20/0000. Стандартизованные показатели заболеваемости – 1,10/0000, 1,90/0000, 0,60/0000, соответственно. На конец года в онкологических учреждениях республики состояли на учете 163 пациента (94



*<https://geo.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf> (IARC, сентябрь 2018 г.)



*<https://geo.iarc.fr/today/online-analysis-multibars?v=2018> (IARC, сентябрь 2018 г.)

Рисунок 1. – Заболеваемость (слева) и смертность (справа) раком печени (на 100 тыс.) в разных регионах в зависимости от пола, по данным GLOBOCAN 2018

Figure 1. – Incidence (left) and mortality (right) of liver cancer (per 100 thousand) in different regions of depending on gender (GLOBOCAN 2018)

мужчины и 69 женщин). Болезненность в целом по республике составила 1,70/0000, 2,10/0000 – у мужчин и 1,40/0000 – у женщин. В 2010 г. умерли 149 больных раком этой локализации (98 мужчин и 51 женщина). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом 1,60/0000, 2,20/0000 – у мужчин и 1,00/0000 – у женщин, а стандартизованный – 0,90/0000, 1,60/0000, 0,50/0000, соответственно. Одногодичная летальность для всего населения была 73,7%, у мужчин – 75,0%, у женщин – 71,4%. Соотношение смертности и заболеваемости раком данной локализации выглядело следующим образом: 0,86 – среди всего населения, 0,88 – у мужчин, 0,82 – у женщин. По данным Белорусского канцеррегистра, в структуре первичных раков печени (C22) ГЦР (C22.0) занимает 40-42% [15, 16].

По разным данным, от 800 до 1000 случаев ГЦР ежегодно диагностируется только после смерти пациентов [17, 18]. Это связано с отсутствием системы скрининга пациентов группы высокого риска, низкой онкологической настороженностью у клиницистов (в первую очередь гепатологов и инфекционистов), а также с недостаточными знаниями основ диагностики ГЦР среди специалистов лучевой диагностики [23].

Дальнейший рост заболеваемости ГЦР следует ожидать из-за увеличения численности населения с длительно существующей (чаще всего не диагностированной) HBV- и HCV-инфекцией, вероятность существования которой высока среди людей, рожденных в период с 1940 по 1960 г. Кроме того, увеличение новых случаев ГЦР будет обусловлено миграцией населения из стран ближнего зарубежья, где заболеваемость раком печени превышает показатели в Республике Беларусь.

Роль вирусов в гепатоканцерогенезе. Существует устойчивое мнение о том, что вирусы играют ведущую роль в заболеваемости ГЦР только в странах с низкими индексами индустриального развития. Однако, как видно из опубликованных данных, это далеко не так [19]. В то время как общая доля вирус-ассоциированного ГЦР в мире составляет 76%, в менее развитых странах этот показатель доходит до 79%, что не намного выше уровня в 66%, наблюдаемого в странах с высокими индексами индустриального развития. Разница между отдельными регионами заключается только в преобладании того или иного семейства вирусов (HBV, HBV-HDV, HCV или их сочетания) и общего числа инфицированных. Так, подавляющее число случаев ГЦР в развивающихся странах связано с хронической HBV-инфекцией (67%), а вклад HCV составляет 12%. В то же время в развитых странах ведущая роль в канцерогенезе ГЦР принадлежит HCV (43%), а часть HBV-инфекции не превышает 23% [20].

HBV-индуцированный канцерогенез. HBV представляет собой частично двухцепочный

ДНК-содержащий вирус, реплицирующийся путем обратной транскрипции. В отличие от ретровирусов, таких как HIV, интеграция вирусной ДНК в геном хозяина не является обязательным этапом в жизненном цикле HBV. Геномная интеграция, носящая случайный характер, может приводить к прямой онкогенной активации и развитию ГЦР, чаще всего она способствует возникновению общей генетической нестабильности, являющейся причиной появления большого числа атипичных клонов со временем. Существуют доказательства того, что HBV-индуцированный гепатоканцерогенез возникает задолго до начала формирования фиброза и цирроза печени. Это объясняет ограниченную эффективность противовирусной терапии для снижения риска развития ГЦР у пациентов с длительным анамнезом заболевания. Страны с распространенностью HBV-инфекции выше 2% имеют повышенные показатели заболеваемости и смертности от ГЦР. У «носителей» HBV риск развития ГЦР в течение жизни составляет 10-25%, что в 15-20 раз выше здоровой популяции. При ЦП вероятность развития ГЦР составляет 2% в год, достигая 30% в течение жизни [19].

Среди инфицированных дополнительными факторами, увеличивающими риск развития ГЦР, – мужской пол, монголоидная или экваториальная раса, пожилой возраст, генотип вируса С, длительность инфицирования, уровни репликации вирусов, наличие ЦП, коинфекции (HCV, HDV или HIV), а также употребление алкоголя, курение и контакт с афлатоксинами.

Риск развития ГЦР в возрасте от 30 до 70 лет оценивается в 87% для тех, кто постоянно позитивен относительно HBsAg и HBeAg, в 12% для тех, кто постоянно позитивен только к HBsAg и 1% для тех, кто отрицателен к HBsAg. Важная особенность HBV, в отличие от других причин гепатоканцерогенеза, заключается в том, что он в 20% случаев приводит к развитию ГЦР без признаков ЦП, что значительно затрудняет скрининг. На сегодняшний день хроническая HBV-инфекция не может быть полностью излечена. Несмотря на это, риск развития HBV-ассоциированного ГЦР можно существенно снизить с помощью противовирусной терапии аналогами нуклеозидов. Подавление репликации вирусов способствует снижению 5-летней заболеваемости ГЦР в 4 раза по сравнению с контрольной группой (с 13,7 до 3,7%, соответственно). Однако необходимо помнить о том, что эффективная противовирусная терапия уменьшает, но не исключает риск развития ГЦР как у пациентов с ЦП, так и без данного заболевания [24].

HCV-индуцированный канцерогенез. HCV представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, реплицирующийся в цитоплазме гепатоцитов, не кодируя при этом онкопротейны и не интегрируясь в геном клетки-хозяина.

Поэтому HCV-индуцированный канцерогенез является опосредованным и связан с влиянием вируса на дерегуляцию разных клеточных механизмов, включая усиление пролиферации гепатоцитов и стеатоз, индукцию вирусного воспаления и окислительного стресса, вызывающих геномные мутации и геномную нестабильность, а также путем повреждения митохондрий и индукции иммунного ответа хозяина. В отличие от HBV, развитие HCV-индуцированного ГЦР происходит только в печени, уже пораженной ЦП. Риск возникновения ГЦР у пациентов с HCV-индуцированным ЦП в 17 раз выше, чем в здоровой популяции, и составляет 1-4% в год (в японской когорте – до 8% в год). Дополнительные факторы, увеличивающие риск ГЦР, – мужской пол, коинфекции (HBV или HIV), генетическая предрасположенность, пожилой возраст, генотип вирусов 1b и 3, длительность инфицирования, наличие ожирения и сахарного диабета, а также употребление алкоголя. Кроме ГЦР, HCV может вызывать развитие холангиоцеллюлярного рака, а также В-клеточной неходжкинской лимфомы, лимфомы маргинальной зональной, лимфоплазматической лимфомы и фолликулярной лимфомы.

Вакцинации против HCV-инфекции не существует. Появление в 2013 г. новых противовирусных препаратов прямого действия (direct acting antivirals, DAA) стало крупным прорывом и привело к тому, что на сегодняшний момент почти каждый пациент с хронической HCV-инфекцией может быть вылечен (вирусологический ответ в 90-95% случаев). Однако даже успешная DAA-терапия, приведшая к излечению пациента с ЦП, не может полностью устранить риск развития ГЦР в дальнейшем. Этот риск существенно снижается, но все же остается на уровне 0,33% в год, поэтому у пациентов с ЦП, даже вылечившихся от HCV-инфекции, необходимо длительное динамическое наблюдение. Тем не менее, ожидается, что искоренение HCV-инфекции в странах, которым доступна DAA-терапия, будет иметь колоссальное значение для снижения заболеваемости ЦП и ГЦР в следующих десятилетиях [19].

HDV-индуцированный канцерогенез. Вирус гепатита дельта – спутниковый одноцепочный РНК-вирус, который зависит от HBV, необходимого ему для воспроизводства и распространения. Таким образом, HDV может присутствовать в организме человека только в качестве коинфекции. HDV-инфекция не является цитопатической и не оказывает прямого онкогенного воздействия. Однако активация опосредованных воспалительных реакций и окислительного стресса способствуют усилению канцерогенного эффекта HBV. Сочетание HBV-HDV-инфекции, которой заражено около 20 млн чел., приводит к более выраженному воспалению и тяжелому заболеванию печени, чем при моноинфекции HBV. Наличие HDV значительно ускоряет развитие

фиброза и ЦП, а также существенно повышает риск развития ГЦР. На долю HBV-HDV приходится почти половина всех случаев ГЦР в высокоэндемичных районах, таких как Турция, Италия и Монголия. В настоящее время, как вакцинации, так и эффективной противовирусной терапии HDV-инфекции не существует [20].

Участие в канцерогенезе нескольких семейств вирусов. Если риск развития ГЦР у пациентов с HBV- и HCV-инфекцией повышен примерно в 20 и 17 раз, соответственно, то сочетание HBV-HCV-инфекции увеличивает риск возникновения ГЦР в 165 раз. Оба вируса могут играть активную роль на разных этапах канцерогенеза, вызывая при этом синергетический эффект. Частота ГЦР также выше среди пациентов с HIV-инфекцией, чем в контрольной группе населения в целом. HIV – дополнительный кофактор, увеличивающий риск развития ГЦР у пациентов с HBV-инфекцией, HCV-инфекцией, HBV-HDV-инфекцией, HBV-HCV инфекцией и HBV-HDV-HCV-инфекцией [10].

Цирроз печени как конкурирующее с ГЦР заболевание. Осложнения, связанные с развитием ЦП, – основная причина гибели пациентов с хроническими вирусными гепатитами. На сегодняшний момент среди всех причин смерти ЦП занимает 14 место в мире и 4 место в Европе, ежегодно унося жизни более 1 миллиона человек. Все сложности, возникающие при лечении ГЦР, связаны с тем, что подавляющее большинство случаев (более 90%) заболевания развивается на фоне ЦП. При этом ЦП – не предраковое заболевание, а параллельный процесс, возникающий в ответ на стимулы, те же, что и при гепатоканцерогенезе [21].

Хроническое воспаление, вызывающее повторяющиеся циклы клеточного повреждения и регенерации гепатоцитов, играет решающую роль в развитии обоих заболеваний. ЦП гистологически характеризуется появлением узловых регенераций, окруженных плотными фиброзными перегородками. При хроническом вирусном воздействии происходит паренхиматозное вымирание, сопровождающееся микрососудистой трансформацией. Микрососудистые изменения характеризуются синусоидальным ремоделированием, капилляризацией печеночных синусоидов, формированием внутripеченочных шунтов и эндотелиальной печеночной дисфункцией. Повреждение сосудистого русла приводит к росту периферического сопротивления и, как следствие, – к портальной гипертензии (ПГ). Именно возникновение ПГ (доклинической и клинически значимой) и знаменует переход фиброза в ЦП, и именно ПГ играет ключевую роль в развитии всех осложнений, ведущих к смерти пациентов. При развитии клинически значимой ПГ, проявляющейся асцитом, кровотечениями, энцефалопатией, желтухой или сепсисом, прогноз прогрес-

сивно ухудшается. Поэтому у пациентов с ГЦР для определения тактики лечения необходимо выяснить прогноз по каждому заболеванию в отдельности, так как каждое из них может привести к смерти. Более того, у пациентов, страдающих вирус-ассоциированным ГЦР, выраженность ЦП – ключевой фактор для выбора тактики лечения [21, 24].

ГЦР: два заболевания в одном. После постановки диагноза ГЦР оценка прогноза заболевания – критически важный шаг для определения тактики лечения. Практически все пациенты с вирус-индуцированным ГЦР, в отличие от пациентов с другими солидными опухолями, имеют одновременно два опасных для жизни заболевания – рак и ЦП. Это в значительной степени усложняет оценку общего прогноза и выбор тактики лечения. Первая прогностическая модель для ГЦР на фоне ЦП была разработана в 1985 г. и включала такие факторы прогноза, как размер опухоли (менее или более 50% от объема всей печени) и показатели, характеризующие функциональное состояние органа (наличие асцита, уровень сывороточного альбумина и билирубина) [22]. В настоящее время в связи со смещением диагностических возможностей в сторону выявления мелких и очень мелких новообразований она утратила свою актуальность.

Основные прогностические факторы у пациента с ГЦР должны включать информацию об истории болезни, о состоянии опухоли (число и размеры узлов, наличие сосудистой инвазии и внепеченочного распространения), функциональном состоянии печени (определяется уровнем билирубина и альбумина), общим состоя-

нием пациента и результатами лабораторного исследования.

Выводы

Республика Беларусь относится к регионам с низким уровнем заболеваемости раком печени, среди которого на долю ГЦР приходится около 30% от всей злокачественной онкопатологии печени.

Особенность ВАО, на примере ГЦР, в том, что он развивается в печени, пораженной ЦП. Условная неэффективность терапии, наряду со сложностями выполнения хирургических вмешательств в цирротически-измененной печени, требует поиска новых технологических решений и внедрения современных, более точных скрининговых методов лабораторной диагностики, позволяющих выявлять опухоль на ранних стадиях развития у пациентов с хронической патологией печени и очаговыми образованиями в печени неясного генеза.

Совместный прогресс науки и техники, произошедший в последние десятилетия, свидетельствует о том, что поиск вирусных онкогенов, оценка степени интеграции их в геном опухолевой клетки и разработка новых лабораторно-диагностических тест-систем для их диагностики – актуальное и современное научное направление в медицине, реализация и внедрение результатов исследования которого позволят существенно увеличить продолжительность жизни пациентов с раком печени. Залог эффективности лечения ГЦР – его более ранняя диагностика у пациентов группы риска, а также своевременное лечение хронического вирусного гепатита и связанного с ним ЦП.

References

1. Rous P. A transmissible avian neoplasm. (Sarcoma of the common fowl.). *J Exp Med*. 1910;12(5):696-705. doi: 10.1084/jem.12.5.696.
2. Rous P. A Sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J Exp Med*. 1911;13(4):397-411. doi: 10.1084/jem.13.4.397.
3. Nobelevskaja premija po medicine 1966. Pejton Rous. Available from: <http://nobeliat.ru/laureat.php?id=313> (Russian).
4. 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 Glob Health*. 2016;4(9):e609-e616. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
5. Kuznetsov OE. Virusy i opuhol – aspekt opasnoj svyazi (virusno-geneticheskaja teorija vozniknovenija opuholej). *Medicinskaja panorama*. 2013;1:15-18. (Russian).
6. Lunn RM, Jahnke GD, Rabkin CS. Tumour virus epidemiology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;372(1732):20160266. doi: 10.1098/rstb.2016.0266.
7. White MK, Pagano JS, Khalili K. Viruses and human cancers: a long road of discovery of molecular paradigms. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):463-481. doi: 10.1128/CMR.00124-13.
8. Kit OI, Shaposhnikov AV. Gepatocelljularnyj rak: Klassifikacija metodov hirurgicheskogo lechenija [Hepatocellular carcinoma. Surgical management classifications]. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. [Annals of HPB surgery] 2012;17(3):104-109. (Russian).
9. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
10. Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, Li X, Ghobrial RM, Monsour HP Jr. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma*. 2016;3:41-53. doi: 10.2147/JHC.S61146.
11. Mak LY, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Torres HA, LoConte NK, Rice JP, Foxhall LE, Sturgis EM, Merrill JK, Bailey HH, Méndez-Sánchez N, Yuen MF, Hwang JP. Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:262-279. doi: 10.1200/EDBK_200939.
12. World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. All cancers Source: Globocan 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
13. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208-1236. doi: 10.1002/hep.20933.
14. World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. Liver. Source: Globocan 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
15. Gepatocelljularnyj rak (S22.0). In: Sukonko OG, Krasnyj SA, editors. *Algoritmy diagnostiki i lechenija zlokachestvennyh novoobrazovanij*. Minsk: RNPC onkologii i radiologii im NN. Aleksandrova; 2012. Ch. 13; p. 151-159. (Russian).

16. Tsykrunov VM, Matsiyevskaya NV, Prokopchik NI, Hilchenko EI, Rebeko IV, Cyrus TP. Epidemiological and clinical-morphological features of hepatocellular carcinoma in the Republic of Belarus. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2007;1:148-152. (Russian).
17. World Health Organization; International Agency for Research on Cancer. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020>
18. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV, editors. Zlokhachestvennye obrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost i smertnost). Moskva: MNIOL im. P.A. Gercena; 2018. 250 p. (Russian).
19. Maucourt-Boulch D, de Martel C, Franceschi S, Plummer M. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. *Int J Cancer*. 2018;142(12):2471-2477. doi: 10.1002/ijc.31280.
20. Ringelhan M, McKeating JA, Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2017;372(1732):20160274. doi: 10.1098/rstb.2016.0274.
21. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383(9930):1749-1761. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5.
22. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, Tateishi R, Han KH, Chawla YK, Shiina S, Jafri W, Payawal DA, Ohki T, Ogasawara S, Chen PJ, Lesmana CRA, Lesmana LA, Gani RA, Obi S, Dokmeci AK, Sarin SK. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology*. 2017;11(4):317-370. doi: 10.1007/s12072-017-9799-9.
23. Prokopchik NI, Tsykrunov VM. Klinicheskaya morfologiya pecheni: zlokhachestvennye opuholi [Clinical morphology of liver: malignant tumors]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2018;16(1):57-68. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-1-57-68 (Russian).
24. Tustumi F, Ernani L, Coelho FF, Bernardo VM, Junior SS, Kruger JAP, Fonseca GM, Jeismann VB, Ceconello I, Herman P. Preoperative strategies to improve resectability for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2018;20(12):1109-1118. doi: 10.1016/j.hpb.2018.06.1798.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Сведения об авторах:

Кузнецов Олег Евгеньевич, – канд. биол. наук, доц., Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-1348-8688

Цыркунов Владимир Максимович – д-р мед. наук, профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: tvn111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Information about authors:

Kuznetsov Oleg – PhD (Biology), Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: olegkuznetsov@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-1348-8688

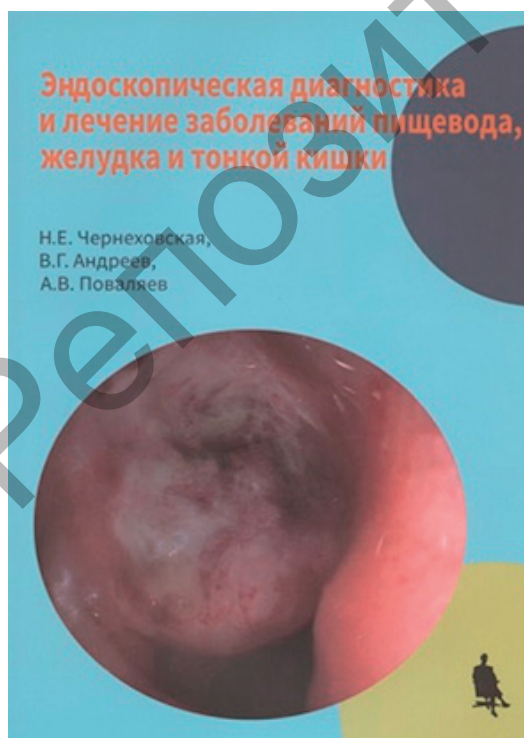
Tsykrunov Vladimir, PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: tvn111@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9366-6789

Поступила: 19.04.2021

Принята к печати: 03.05.2021

Received: 19.04.2021

Accepted: 03.05.2021



Чернеховская, Н. Е. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки / Н. Е. Чернеховская, В. Г. Андреев, А. В. Поваляев. – Москва : Бино, 2021. – 256 с. – ISBN 978-5-6045724-7-4.

Освещены современные представления об анатомо-физиологических особенностях пищевода, желудка и тонкой кишки, показаниях, противопоказаниях, осложнениях и методике выполнения эзофагогастродуоденоскопии; клинической, эндоскопической, цитологической и морфологической картине основных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а также методах лечения, включающих фармакотерапию, интрагастральную озono-, лазеро- и NO-терапию, способы местного гемостаза, а также рассмотрены вопросы лечения микозов, удаления инородных тел, доброкачественных эпителиальных и неэпителиальных опухолей верхних отделов желудочно-кишечного тракта, лечения пищевода Барретта и стенозов пищевода различной этиологии.

Книга рассчитана на эндоскопистов, хирургов, терапевтов, онкологов, гастроэнтерологов.